



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Tertens-AM (indapamidum + amlodipinum)**  
**we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów**  
**z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują**  
**indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w**  
**oddzielnych preparatach**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-23/2014

Data ukończenia: 22 sierpnia 2014

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A. 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

## Wykaz skrótów

ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny;
AE – analiza ekonomiczna
Agencja, AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality
AKL, AEK – analiza kliniczna
AML – amlodypina
APD – analiza problemu decyzyjnego
AR – analiza racjonalizacyjna
ARB – (ang. <i>Angiotensin Receptor Blocker</i> ) Bloker (antagonista) receptora angiotensyny
ARB – inhibitory receptora angiotensyny;
ASH – American Society of Hypertension
AW – analiza wnioskodawcy
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group
BB – beta blokery;
bd – brak danych
BIA – analiza wpływu na budżet
BSC - (ang. <i>Best Supportive Care</i> ) najlepsze leczenie objawowe
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada)
CCB – antagoniści kanału wapniowego
CEA – analiza kosztów-efektywności (ang. <i>Cost Effectiveness Analysis</i> )
CED – Committee to Evaluate Drugs
CEDAC – Canadian Expert Drug Advisory Committee
CHF – (ang. <i>congestive heart failure</i> ) zastoinowa niewydolność serca
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. <i>Confidence Interval</i> ) przedział ufności
CMA – (ang. <i>cost-minimization analysis</i> ) analiza minimalizacji kosztów
CRD – The Centre for Reviews and Dissemination
CUA – (ang. <i>Cost Utility Analysis</i> ) analiza kosztów-użyteczności
CVD – (ang. <i>cardiovascular disease</i> ) choroby układu krążenia
CVD (excl. <i>stroke</i> ) - Stan skupiający pacjentów bez udaru, u których wystąpiło zdarzenie CVD inne niż udar lub TIA
DBP - (ang. <i>diastolic blood pressure</i> ) rozkurczowe ciśnienie tętnicze
DDD – (ang. <i>defined daily doses</i> ) zdefiniowana dawka dobowa
DN – działanie niepożądane
EAN - (ang. <i>European Article Number</i> ) Europejski Kod Towarowy
EMA – (ang. <i>European Medicines Agency</i> ) Europejska Agencja Leków
ESC – European Society of Cardiology
ESH – European Society of Hypertension
FDA – (ang. <i>Food and Drug Administration</i> ) amerykańska agencja ds. żywności i leków
FDC – (ang. <i>Fixed-Dose Combinations</i> ) leki złożone
FEC – (ang. <i>Free-Equivalent Combinations</i> ) leki stosowane w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym
GRADE – (ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ) system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS – Haute Autorité de Santé (Francja)
HCTZ - hydrochlorotiazyd
HRQL – (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> ) jakość życia związana ze stanem zdrowia
HTA – (ang. <i>Health Technology Assessment</i> ) ocena technologii medycznych
ICD-10 – (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER – (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ) inkrementalny współczynnik k kosztów-efektywności
ICUR – (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INAHTA – (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
IND – indapamid
IQWIG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Niemcy)
ITT – (ang. <i>Intention-To-Treat</i> ) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów

JNC – Joint National Committee

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MAP - (ang. *Mean Arterial Pressure*) średnie ciśnienie tętnicze

MD – (ang. – Mean Difference) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NATPOL - Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynn timer Rzyzka Chorób Układu Krążenia

nd – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NGC – (ang. National Guideline Clearinghouse)

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (W k. Brytania)

NIHR – (ang. National Institute for Health Research) Narodowy Instytut ds. Badań nad Zdrowiem

NNT – (ang. Number Needed to Treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo un knąc wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NT– nadciśnienie tętnicze

OZW (ACS) – (ang. acute coronary syndrome) ostry zespół wieńcowy

p – (ang. p-value) współczynnik istotności statystycznej

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia)

PDD – (ang. prescribed daily doses) dobowa dawka przepisana

PICO – (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome) schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne

Post CVD (incl. Stroke) - Stan skupiający pacjentów z udarem i innym CVD w wywiadzie

Post CVD (excl. stroke) - Stan skupiający pacjentów bez udaru, ale po zdarzeniu CVD innym niż udar i TIA

PPA – (ang. per protocol analysis) analiza zgodna z protokołem badania

PTAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Nowa Zelandia)

PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

QALY – (ang. Quality-adjusted Life Years) lata życia skorygowane o jakość

QOL – (ang. Quality of Life) jakość życia

RAA – (ang. Renin Angiotensin Aldosterone System) Układ renina-angiotensyna-aldosteron

RCT – (ang. Randomized Control Trial) randomizowane badanie z grupą kontrolną

RK – Rada Konsultacyjna

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. z 2014 r. Nr 0, poz. 4)

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

RR – (ang. – Relative Risk, Risk Ratio) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS – (ang. risk-sharing schemes) instrument podziału ryzyka

SBP – (ang. systolic blood pressure) Skurczowe ciśnienie tętnicze

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering (Szwecja)

SD – (ang. Standard Deviation) odchylenie standardowe

SIGN – The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Szkocja)

SMC – Scottish Medicines Consortium (Szkocja)

SPC – (ang. Single-Pill Combinations) produkt złożony

śsspz – środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TIA – (ang. transient ischemic attack) przemijający atak niedokrwienny

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO – (ang. World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia

WMD – (ang. Weighted Mean Difference) średnia ważona różnica

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ZN – zdarzenie niepożądane

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>10</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	16
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	18
2.5.2. Status rejestracyjny .....	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>19</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	32
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	32
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	32
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	32
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	34
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	44
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	511
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	52
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>53</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	53
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	53
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	57
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	58
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	59
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	61
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	62
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>62</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	65
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	66
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	66
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>69</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>69</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>69</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>69</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	69
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	69
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	70
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>70</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>71</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>73</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>77</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>79</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami

3 lipca 2014 r., pismo znak MZ-PLR-460-  
21204-1/KB/2014

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

objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

1. Tertens-AM (indapamidum + amlodipinum), 1,5 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991092597

2. Tertens-AM (indapamidum + amlodipinum), 1,5 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991092566

Wnioskowane wskazanie: Leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

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

lek, dostępny w aptece na receptę:

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

we wskazaniu określonym stanem klinicznym

lek stosowany w ramach programu lekowego

lek stosowany w ramach chemioterapii:

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

we wskazaniu określonym stanem klinicznym

lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

30%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

1,5 mg + 5 mg -        PLN

1,5 mg + 10 mg -        PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK

NIE

Analizy załączone do wniosku:

analiza kliniczna

analiza ekonomiczna

analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

analiza racjonalizacyjna

inne: analiza problemu decyzyjnego



we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

**ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A. Annopol 6B, 03-236 Warszawa, Polska**

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

**Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francja**

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Amlodypina (5mg oraz 10 mg)		Indapamid (1,5 mg)	
Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny
Adipine	ICN Polfa Rzeszów/Valeant	Cordapaq	Sandoz
Agen	Zentiva	Diuresin SR	Polfarme
Aldan	Polfarmex	Indapagamma	Woerwag
Alneta	KRKA	Indapamid-1A Pharma	1A Pharma
Amlaxopin	ACTAVIS	Indapamide 1,5 MG SR Servier	Servier
Amlodipine Bluefish	Bluefish	Indapamide KRKA	KRKA
Amlodipine Aurobindo	Aurobindo	Indapamide SR	Mylan
Amlodipine Bluefish	Bluefish	Inapamide SR Arrow	Anpharm
Amlodipine Teva	Teva Pharmaceuticals Polska	Indapamide Teva	Teva
Amlomyl	Ivowen	Indapamidum 123Ratio	123Ratio
Amlonor	Polfa Pabianice S.A.	Indapen	Polpharma
Amlopin	Sandoz/Lek Polska	Indapen SR	Polpharma
Amlozek	Adamed	Indapres	Gedeon Richter Polska
Apo-Amlo	Apotex Inc.	Indapres SR	Gedeon Richter Polska
Cardilopin	EGIS	Indastad	Stada
Finamlox	Orion	Indipam SR	Actavis
Lofral	Mepha	Indix SR	Teva
Normodipine	Gedeon Richter	Ipres long 1,5	Vedim
Norvasc	Pfizer Europe	Ivipamid	Bioton
Tenox	Krka Polska	Izepox	Lobormed
Vilpin	Teva Pharmaceuticals Polska	Opamid	Orion
		Rawel SR	Krka
		Sophtensif	Sopharma
		Sympamid SR	Symphar
		Terpamid SR	Lekam
		Tertensif SR	Servier

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Alternatywną technologią dla leku złożonego Tertens-AM (indapamidu + amlodypina) jest terapia skojarzona za pomocą indapamidu i amlodypiny (patrz tabela powyżej).

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 4 lipca 2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 3 lipca 2014 r., pismo znak MZ-PLR-460-21204-1/KB/2014, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu leczniczego:

- Tertens-AM (indapamidum+amlodipinum), 1,5 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991092597,
- Tertens-AM (indapamidum+amlodipinum), 1,5 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991092566,

we wskazaniu leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Wraz z pismem zlecającym przekazano komplet analiz HTA:

- Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza problemu decyzyjnego. [redacted] 2014.;
- Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. [redacted] 2014.;
- Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich. [redacted] 2014.;
- Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [redacted] 2014.;

W dniu 18 sierpnia 2014 do Agencji wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 13 sierpnia 2014 r., pismo znak MZ-PLR-460-21205-1/KB/2014, przekazujące uzupełnienia wnioskodawcy dotyczące objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w krajach UE, będące uzupełnieniem wniosku o objęcie refundacją leku Tertens-AM.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1 Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP/RK	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
ZOFENOPRILUM CALCIUM			
<p>W sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Zofenil 7,5 (zofenoprilum calcium), Zofenil 30 (zofenoprilum calcium) we wskazaniach: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego; leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich.</p>	<p>Stanowisko RP nr 149 /2014 z dnia 26 maja 2014 r.</p> <p>Stanowisko RP nr 150 /2014 z dnia 26 maja 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 129/2014 z dnia 26 maja 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u><sup>1</sup> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zofenil 7,5 (zofenopryl), 28 tabletek powlekanych 7,5 mg, EAN 5909991129330, we wskazaniu: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. Lek powinien być dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej limitowej „44.0, Inh bitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone” z odpłatnością 30%, pod warunkiem, że koszt leczenia, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta nie będzie wyższy niż koszt leczenia innymi lekami z tej samej grupy limitowej.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zofenil 7,5 (zofenopryl), 28 tabletek powlekanych 7,5 mg, EAN 5909991129330, we wskazaniu: leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich (podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego).</p> <p><u>Uzasadnienie dla wskazania:</u> leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ACEI są zalecane w wytycznych do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach,</li> <li>- mimo braku wystarczających danych jednoznacznie potwierdzających przewagę/nie gorszość wpływu zofenoprylu na pierwszorzędowe kliniczne punkty końcowe, w porównaniu z innymi inhibitorami ACE, dostępne dane są wystarczające dla zaakceptowania refundacji leku w tym wskazaniu.</li> </ul> <p>Uzasadnienie dla wskazania: leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zofenil (zofenoprilum calcium), we wskazaniach: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego; leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich. Substancja zofenopryl powinna zostać umieszczona w grupie limitowej 44.0, Inh bitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dostępne dowody naukowe wskazują na co najmniej podobną skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu do komparatorów we wskazaniach: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego oraz leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich;</li> <li>- brak istotnych statystycznie różnic w badaniach dotyczących nadciśnienia tętniczego porównujących zofenopryl z antagonistami wapnia, diuretykami tiazydowymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami receptora angiotensyny II;</li> <li>- stosowanie wnioskowanej terapii w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w porównaniu do ramiprylu w skojarzeniu z ASA istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>- brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy stosowaniem zofenoprylu, a lizynoprylu w odniesieniu do wystąpienia ostrej hipotensji;</li> <li>- większość ekspertów klinicznych zaleca stosowanie zofenoprylu w obu analizowanych wskazaniach;</li> <li>- oszczędności dla budżetu płatnika publicznego.</li> </ul>

<sup>1</sup> Rekomendacja dla Zofenil 30 (zofenopryl 30 mg) jest analogiczna.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

		<p>(podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego)</p> <p>- Wnioskowany zgodnie z ChPL okres leczenia: „wczesna faza ostrego zawału serca” (6 tygodni) nie obejmuje długoterminowego leczenia inhibitorem ACE w prewencji wtórnej i lek nie byłby z takich wskazań refundowany (pomimo dowodów naukowych wskazujących na nie gorszość zofenoprylu w tym wskazaniu w porównaniu z komparatorami),</p> <p>- koszt dalszego długoterminowego leczenia zofenoprylem byłby po upływie tego okresu z perspektywy pacjenta wyższy,</p> <p>- wyniki analizy ekonomicznej wskazują na wyższy koszt terapii zofenoprylem w porównaniu z komparatorem z perspektywy pacjenta.</p>	
<b>RAMIPRYL + AMLODYPINA</b>			
<p>finansowania leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze</p>	<p>Stanowisko RP nr 41/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 27/2013 z dnia 18 lutego 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada wydaje pozytywną opinię o zasadności finansowania leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) (EAN: 5909990936854) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze, z poziomem odpłatności 30%, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego nie będzie wyższa niż suma najniższych cen składników.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stosowanie tego złożonego preparatu zgodne jest aktualnymi eksperckimi zaleceniami. Jego przydatność potwierdzają minimalne wymagane wyniki badań ocenianej interwencji i komparatorów. Wobec nieprzekonywujących analiz ekonomicznych Rada proponuje 30% odpłatność, jaką mają aktualnie preparaty amlodypiny.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Egiramlon, (ramiprilum + amlodipinum), zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności 30%. Jednocześnie, Prezes podtrzymuje sugestię Rady, iż cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jego składników. Stosowanie preparatów złożonych, w świetle polskich wytycznych, pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia, uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Jednocześnie mniejsze dawki zastosowane w preparacie złożonym, minimalizują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków. Międzynarodowe wytyczne są spójne co do zasady, by wybierać lek lub skojarzenie leków odpowiadające sytuacji klinicznej danego pacjenta. Skojarzenie blokera kanału wapniowego i ACEI, jest w większości wytycznych wymieniane jako jedno z podstawowych.</p>
<b>CHLOROWODOREK LERKANIDYPINY</b>			

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

<p>w sprawie zasadności finansowania leku Primacor (chlorowodorek lerkanidypiny) we wskazaniu: leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego</p>	<p>Stanowisko RP Nr 90/2012 z dnia 15 października 2012r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 81/2012 z dnia 15 października 2012r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Primacor, chlorowodorek lerkanidypiny, tabletki powlekane 10 mg, we wskazaniu – leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Primacor jest kolejnym blokerem kanałów wapniowych z grupy dihydropirydyn przeznaczonym do leczenia nadciśnienia tętniczego. Dostępne badania kliniczne Primacoru wskazują na podobną do innych leków tej klasy redukcję ciśnienia tętniczego. Obecnie brak jest danych na temat wpływu wnioskowanej technologii na twarde punkty końcowe w postaci zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, co stanowi główny powód leczenia nadciśnienia tętniczego. Z przedstawionej analizy finansowej wynika, że refundacja Primacoru będzie generować dodatkowe koszty. Nie ma więc podstaw do finansowania Primacoru ze środków publicznych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Primacor, chlorowodorek lerkanidypiny, tabletki powlekane 10 mg, 60 szt., kod we wskazaniu: leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie rekomenduje objęcia refundacją preparatu leczniczego Primacor. Oceniana technologia lekowa charakteryzuje się podobnymi do innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego właściwościami hipotensyjnymi. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych oceniających wpływ stosowania preparatu Primacor na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Obecnie w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28.08.2012 r. znajdują się preparaty wskazane w terapii łagodnego lub umiarkowanego nadciśnienia tętniczego, co zabezpiecza populację chorych wymagającej stosowania farmakoterapii w tym wskazaniu.</p>
ALISKIREN			
<p>Aliskiren (Rasilez®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego</p>	<p>Stanowisko RK nr 21/06/2009 z dnia 16 marca 2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych aliskirenu (Rasilez®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Aliskiren jest nowym lekiem charakteryzującym się unikalnym mechanizmem działania poprzez blokowanie reniny. Dostępne badania kliniczne tego leku wskazują na podobną do innych leków blokujących układ renina-angiotensyna redukcję ciśnienia tętniczego oraz podobny profil bezpieczeństwa. Dotyczą one jednak zbyt krótkiego okresu leczenia, co nie pozwala na pełną ocenę efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii. Obecnie brak danych na temat wpływu aliskirenu na twarde punkty końcowe w postaci zdarzeń sercowo-naczyniowych, stanowiących główne powikłania i powód leczenia nadciśnienia tętniczego. Przedstawiona analiza ekonomiczna nie pozwala na wnioskowanie co do efektywności kosztowej. Natomiast koszt terapii jest wysoki i nie znajduje uzasadnienia w lepszej efektywności klinicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania aliskirenu ze środków publicznych.</p>	<p>nd</p>
KARWEDYLOL			

w wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

<p>w sprawie zasadności zakwalifikowania leku carvedilol (Vivacor®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Stanowisko RK nr 78/23/2010 z dnia 8 listopada 2010r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Vivacor® (carvedilol) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu innych leków w tej grupie (betaadrenolityków III generacji).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że karwedylol jest skutecznym i bezpiecznym lekiem hipotensyjnym, szczególnie wskazanym dla pacjentów cierpiących na zaburzenia metaboliczne. Karwedylol natomiast nie różni się istotnie od innych betaadrenolityków III generacji stosowanych w leczeniu hipotensyjnym wobec czego nie ma uzasadnienia wyższy koszt terapii tym lekiem.</p>	<p>nd</p>
<b>PERYNDOPRYL</b>			
<p>w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum”</p>	<p>Stanowisko RK nr 98/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 82/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Z przedstawionych dowodów naukowych wynika, że peryndopryl jest lekiem o wykazanej skuteczności i dopuszczalnym bezpieczeństwie we wskazaniach: leczenie nadciśnienia tętniczego i leczenie stabilnej choroby wieńcowej. Efektywność kliniczna peryndoprylu w wymienionych wskazaniach jest porównywalna do efektywności pozostałych leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny i RK nie widzi podstaw do usunięcia omawianego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani do zmiany sposobu lub poziomu jego finansowania.</p> <p>Rada uchylili poprzednią uchwałę dotyczącą finansowania peryndoprylu (stanowisko z dnia 24 października 2011 roku), ze względu na jej nieadekwatność do aktualnego sposobu wyznaczania limitu dla grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Peryndopryl jest lekiem o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie we wskazaniach: leczenie nadciśnienia tętniczego oraz leczenie stabilnej choroby wieńcowej. Wyniki większości zidentyfikowanych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania peryndoprylu jednoznacznie wskazują, że jego efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania są porównywalne z efektywnością kliniczną i bezpieczeństwem pozostałych leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny.</p> <p>Nieadekwatność wcześniejszego, przyjętego w dniu 24 października br., stanowiska Rady Konsultacyjnej (nr 93/2011) odnośnie aktualnego sposobu wyznaczania limitu dla grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny spowodowała uchycenie tego stanowiska przez Radę. Pociągnęło to za sobą konieczność rewizji rekomendacji nr 78/2011 Prezesa Agencji.</p>
<b>WALSARTAN / HYDROCHLOROTIAZYD oraz TELMISARTAN / HYDROCHLOROTIAZYD</b>			
<p>w sprawie finansowania ze środków publicznych walsartanu z hydrochlorotiazylem i telmisartanu z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego</p>	<p>Stanowisko RK nr 39/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych leków złożonych składających się z walsartanu z hydrochlorotiazylem oraz z telmisartanu z</p>	<p>nd</p>

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

		<p>hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego z refundacją 50% i z limitem na poziomie najtańszego sartanu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność kliniczna (obniżenie ciśnienia krwi) przy stosowaniu leku złożonego jest większa, niż po zastosowaniu każdego leku z osobna. Podawanie leku złożonego (jedna tabletki) znacząco zwiększa regularność przyjmowania leków w porównaniu do podawania każdego z produktów z osobna (dwie tabletki), co może zmniejszyć różnice pomiędzy wynikami leczenia nadciśnienia w populacji ogólnej, a próbami klinicznymi.</p>	
NEBIWOLOL			
Nebivolol (Nedal®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca	Stanowisko RK nr 44/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego nebiwolol (Nedal®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca, w ramach wykazu leków refundowanych z 30% odpłatnością, z limitem na poziomie najtańszego leku w tej grupie</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nebivolol jest kolejnym lekiem z grupy selektywnych beta-adrenolityków, który wyróżnia się dodatkowym działaniem rozszerzającym naczynia obwodowe poprzez wpływ na procesy syntezy tlenu azotu, lek ten wykazał się skutecznością u chorych z niewydolnością serca w podeszłym wieku w szerokim przedziale frakcji wyrzucania lewej komory, brak jednak danych na jego przewagę w zakresie efektywności klinicznej nad innymi lekami z tej grupy (karwedilolem i bisoprololem). Nedal® jest lekiem generycznym, w związku z czym może być refundowany z limitem ceny na poziomie najtańszego leku w tej grupie.</p>	nd
w sprawie zasadności zakwalifikowania leku nebiwolol (Nebicard®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej niewydolności serca, jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RK nr 71/22/2010 z dnia 18 października 2010r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Nebicard® (nebiwolol), w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca, w ramach wykazu leków refundowanych z 30% odpłatnością, z limitem na poziomie najtańszego leku w tej grupie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nebivolol, w postaci preparatu Nedal®, był już pozytywnie oceniony przez Radę w obydwu wskazaniach. Ponieważ obecnie oceniany wniosek nie zawierał nowych, istotnych danych dotyczących nebiwololu, Rada uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Nebicard® na zasadach podobnych do preparatu Nedal®.</p>	nd

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Nadciśnienie tętnicze pierwotne 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. (Szczeklik 2012)

### Epidemiologia

Wg badania NATPOL 2011 rozpowszechnienie NT w populacji ogólnej dorosłych Polaków (< 80 r.ż.) wynosi 32%, częściej chorują mężczyźni, wykrywalność NT wynosi 70%, a odsetek chorych z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym – 26%.

### Etiologia i patogeneza

Przyjmuje się, że patogeneza pierwotnego NT jest wieloczynnikowa, a przyczyną rozwoju choroby może być genetycznie uwarunkowane lub środowiskowe zaburzenie działania jednego lub kilku układów uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego. Istotną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego odgrywają: układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), układ współczulny, peptydy natriuretyczne i substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyń (prostacyklina, NO, endoteliny). Ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego zwiększają: nadmierne spożycie sodu, mała aktywność fizyczna, otyłość (zwłaszcza brzuszna), stres psychiczny (zwiększenie napięcia układu współczulnego). (Szczeklik 2012)

### Klasyfikacja

Nadciśnienie tętnicze klasyfikuje się na podstawie pomiarów klinicznych. Za prawidłowe przyjmują się wartości ciśnienia tętniczego: skurczowego <120 i <90 mm Hg. Dodatkowo w zależności od etiologii nadciśnienie tętnicze dzieli się na pierwotne (bez jednoznacznej przyczyny) i wtórne (o znanej przyczynie).

Klasyfikację nadciśnienia tętniczego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2 Klasyfikacja wartości nadciśnienia tętniczego według zaleceń ESH/ESC, przyjęta w Polsce przez PTNT**

Kategoria	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]		Ciśnienie rozkurczowe [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 1. stopnia	140-159	i/lub	90-99
Nadciśnienie 2. stopnia	160-179	i/lub	100-109
Nadciśnienie 3. stopnia	≥180	i/lub	≥110
Izolowane nadciśnienie skurczowe*	≥140	i	<90

\* – stopnie 1., 2., 3. w zależności od wartości ciśnienia skurczowego

Inną klasyfikację nadciśnienia tętniczego proponuje amerykański *Joint National Committee (JNC)*. Klasyfikacja ta nie zawiera podziału na wysokie-prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi, zastępując je określeniem - stan przednadciśnieniowy oraz wyróżnia jedynie dwa stopnie nadciśnienia tętniczego.

**Tabela 3 Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego według zaleceń amerykańskiego *Joint National Committee (JNC 2003)***

Klasyfikacja	Ciśnienie skurczowe krwi [mm Hg]	Ciśnienie rozkurczowe krwi [mm Hg]	Modyfikacja stylu życia	Wstępne leczenie	
				Bez istotnego wskazania	Z konkretnym wskazaniem
Prawidłowe	<120	i <80	Zalecana	Niewskazane stosowanie	Leki stosowane w



we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Stan nadciśnieniowy	120-139	lub 80-89	Tak	leków hipotensyjnych	chorobach współistniejących
Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	140-159	lub 90-99	Tak	Diuretyki tiazydowe dla większości pacjentów, możliwość zastosowania ACEI, ARB, BB, CCB lub kombinacji tych leków	Leki stosowane w współistniejących chorobach, inne leki przeciwnadciśnieniowe (diuretyki, ACEI, ARB, BB, CCB) w zależności od potrzeby
Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	≥160	lub ≥100	Tak	Skojarzenie dwóch leków dla większości pacjentów* (zwykle diuretyki tiazydowe i ACEI lub ARB lub BB lub CCB)	Leki stosowane w współistniejących chorobach, inne leki przeciwnadciśnieniowe (diuretyki, ACEI, ARB, BB, CCB) w zależności od potrzeby

ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB – inhibitory receptora angiotensyny; BB – beta blokery; CCB – antagoniści kanału wapniowego

### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny niepowikłanego nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest mało charakterystyczny, w większości przypadków nadciśnienie pierwotne przebiega bezobjawowo. Chorzy często zgłaszają bóle głowy, zaburzenia snu lub łatwe męczenie się. Inne objawy podmiotowe oraz przedmiotowe ujawniają się wraz z rozwojem powikłań narządowych. (Szczeklik 2012)

### Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne obejmuje:

- określenie wysokości ciśnienia tętniczego,
- ustalenie przyczyny nadciśnienia (pierwotna/wtórna),
- ocenę innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego,
- wykrycie ewentualnych chorób towarzyszących,
- określenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego – karta ryzyka opracowane przez ESH i ESC.

(Szczeklik 2012)

Ocena kliniczna chorych z nadciśnieniem tętniczym powinna opierać się na danych z dokładnie zebranych wywiadów, badania przedmiotowego, badań laboratoryjnych i innych badań diagnostycznych (zależnie od potrzeby). Według Szczeklika, u każdego chorego z nadciśnieniem tętniczym należy wykonać: EKG oraz badania laboratoryjne (badanie ogólne moczu, morfologia krwi, stężenie w surowicy: sodu, potasu, glukozy (na czczo), kreatyniny, kwasu moczowego, TC, HDL-C, LDL-C oraz TG).

(Szczeklik 2012; PTNT 2011)

### Leczenie i cele leczenia

Podstawowym celem prowadzonej terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinno być zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Leczenie nadciśnienia tętniczego powinno prowadzić do obniżenia ciśnienia krwi do wartości prawidłowych lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez obniżenie ciśnienia krwi do wartości poniżej 140/90 mm Hg u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym u chorych z towarzyszącą cukrzycą, chorobą niedokrwinną serca, przebytym zawałem serca lub udarem. U pacjentów po 80. roku życia zaleca się ostrożniejsze obniżanie ciśnienia skurczowego do wartości poniżej 150 mm Hg. Strategia leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna obejmować skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

W przypadku stwierdzenia nadciśnienia 2. i 3. stopnia (ciśnienie krwi  $\geq 160$  i/lub  $100$  mm Hg) należy niezwłocznie wdrożyć leczenie farmakologiczne. Przy niższych wartościach ciśnienia może wystarczyć postępowanie nefarmakologiczne. W tym przypadku decyzję o leczeniu farmakologicznym należy podjąć po przeprowadzeniu stratyfikacji ryzyka pacjenta i ocenie efektów postępowania nefarmakologicznego. Na leczenie nefarmakologiczne, składają się: normalizacja masy ciała, zachowanie odpowiedniej diety, w tym ograniczenie spożycia alkoholu i soli, ograniczenie spożycia tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, a ponadto zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększenie aktywności fizycznej. Aktualne wytyczne PTNT nie sugerują rutynowego wdrażania farmakoterapii u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym i towarzyszącym zespołem metabolicznym, cukrzycą i/lub chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Wybór leku/leków hipotensyjnych powinien uwzględniać: wcześniejsze doświadczenie lekarza w terapii, wpływ leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe,

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

obecność powikłań sercowo-naczyniowych, a także innych chorób towarzyszących, wiek i preferencje chorego, możliwość interakcji lekowych i działań niepożądanych, koszt leków i możliwości finansowe pacjenta. (PTNT 2011)

### Przebieg naturalny i rokowanie

Nadciśnienie pierwotne może mieć różny przebieg. U niektórych chorych ma charakter chwiejny i nie powoduje powikłań narządowych, u innych od początku ma charakter utrwalony i prowadzi do powikłań sercowo-naczyniowych.

Podwyższone ciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych. Ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych rośnie ok. 2-krotnie, gdy ciśnienie skurczowe jest wyższe o 20 mm Hg lub rozkurczowe wyższe o 10 mm Hg od wartości docelowej. (Szczeklik 2012)

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4 Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Tertens-AM, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu 1,5 mg + 5 mg, 30 tabl. EAN: 5909991092597 Tertens-AM, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu 1,5 mg + 10 mg, 30 tabl. EAN: 5909991092566
Substancja czynna	indapamid + amlodypina
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Indapamid działa poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków i w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywołując działanie przeciwnadciśnieniowe. Amlodypina hamuje przezbłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5 Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Zdecentralizowana
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	4 listopada 2013 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	4 listopada 2013 r.
Wnioskowane wskazanie	Produkt Tertens-AM jest wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Jedna tabletki na dobę, przyjmowana w pojedynczej dawce, najlepiej rano.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancje czynne, którykolwiek sulfonamid, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>• ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min),</li> <li>• encefalopatia wątrobowa lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby,</li> <li>• hipokaliemia,</li> <li>• laktacja,</li> <li>• ciężkie niedociśnienie tętnicze,</li> </ul>

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

	<ul style="list-style-type: none"> <li>wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny,</li> <li>zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia),</li> <li>hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.</li> </ul>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Lek nie został zarejestrowany w danym wskazaniu przez FDA.

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Dawka	1,5 mg + 5 mg	1,5 mg + 10 mg
Cena zbytu netto	■ PLN	■ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	
Poziom odpłatności	30%	
Grupa limitowa	Wnioskodawca proponuje dwa warianty: <ul style="list-style-type: none"> <li>utworzenie odrębnej grupy limitowej dla ocenianego produktu,</li> <li>lub</li> <li>włączenie produktu Tertens-AM do istniejącej grupy limitowej 36.0.</li> </ul>	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	NIE	

## 3. Ocena analizy klinicznej

### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

#### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 10 lipca 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej publikowanych przez organizacje i towarzystwa naukowe oraz rekomendacji zagranicznych agencji HTA, dotyczących zasad postępowania w NT. Łącznie odnaleziono 12 publikacji dotyczących zasad postępowania w NT, w tym 4 polskie. Przedstawione w poniższej tabeli wytyczne wymieniają następujące leki, jako zalecane do stosowania zarówno w monoterapii, jak i w pewnych połączeniach:

- diuretyki (w tym tiazydy, chlortalidon i indapamid),
- antagonistów wapnia,
- inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACEI)
- antagoniści receptora angiotensynowego (ARB),
- beta-adrenolityki.

Algorytm stosowania leków hipotensyjnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych jest podobny dla NICE 2011, SIGN 2007 oraz JBS 2005. Międzynarodowe rekomendacje WHO z 2007 r. przemawiają za stosowaniem inhibitorów ACE, antagonistów kanału wapniowego lub małej dawki diuretyków w leczeniu I rzutu. Beta-blokery należy rozważyć jako leczenie w pierwszej linii tylko gdy występują przekonujące wskazania. Podobnie rekomendacje SIGN 2007 oraz JNC8 2014 rozważają grupę beta-blokerów jako mniej skuteczną w porównaniu do 4 pozostałych.

Polskie wytyczne postępowania w NT zostały oparte o jeden z dokumentów europejskich, tj. rekomendacje ESH/ESC 2013. Zasady farmakoterapii polegają na rozpoczynaniu terapii od jednego leku, zwiększaniu dawkowania, a w razie braku skuteczności dokładaniu drugiego, a w dalszej kolejności trzeciego leku, przy dobrej ich tolerancji. **W leczeniu skojarzonym zaleca się wykorzystywanie preparatów złożonych**, celem zwiększenia skuteczności i uproszczenia schematu leczenia oraz zwiększenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych (ESC 2013, PTK 2012, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2013, Hypertension

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Canada 2013, ICSI 2012, NICE 2011, WHO 2007, SIGN 2007, JBS 2005). W wielu rekomendacjach połączenie diuretyku tiazydopodobnego z antagonistą wapnia wymieniane jest jako jedno z zalecanych połączeń leków hipotensyjnych (Hypertension Canada 2013, NICE 2011, WHO 2007, SIGN 2007, IBS 2005). Natomiast według innych polskich rekomendacji preparaty złożone rekomendowane są zamiast monoterapii, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i/lub chorobami współistniejącymi (PTNT 2011).

Tabela 7 Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej dotyczące zasad postępowania w NT

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Polskie</b>		
Polska/ Europa	PTK 2013 / ESH/ESC 2013	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym.</p> <p>Do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia hipotensyjnego zarówno w monoterapii, jak i w pewnych połączeniach stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diuretyki (w tym tiazydy, chlortalidon i indapamid),</li> <li>• beta-adrenolityki,</li> <li>• antagonistów wapnia,</li> <li>• inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACEI)</li> </ul> <p>antagonistów receptora angiotensynowego (ARB).</p> <p>Jedynym połączeniem, którego nie można zalecać na podstawie wyników prób klinicznych, jest połączenie 2 różnych inhibitorów RAS. Opowiedziano się też za stosowaniem połączeń 2 leków hipotensyjnych w stałej proporcji dawek w 1 tabletkę, ponieważ zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, a także zwiększa częstość uzyskiwania odpowiedniej kontroli NT. <b>Do jednej z zalecanych kombinacji wymieniono połączenie diuretyka tiazydowego i antagonisty kanału wapniowego.</b></p>
Polska	Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce 2013	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w wieku podeszłym.</p> <p>Zasady farmakoterapii polegają na rozpoczynaniu terapii od jednego leku, zwiększaniu dawki, a w razie braku skuteczności dodaniu drugiego, a w dalszej kolejności trzeciego leku, przy dobrej ich tolerancji. Grupy leków do rozpoczynania terapii w niepowikłanym nadciśnieniu u osób starszych obejmują: diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), sartany i antagonistów wapnia. W leczeniu skojarzonym, celem zwiększenia skuteczności leczenia, poleca się wykorzystywać <b>preparatów złożonych</b>, stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. <b>Sz szczególnie korzystne jest kojarzenie ACEI z antagonistą wapnia oraz diuretyku tiazydopodobnego z antagonistą wapnia lub ACEI czy sartanem.</b></p>
Polska/Europa	PTK 2012	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej.</p> <p>Zaleca się rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego w monoterapii lub w skojarzeniach za pomocą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych (chlortalidon i indapamid),</li> <li>• beta-adrenolityków,</li> <li>• antagonistów wapnia,</li> <li>• inhibitorów ACE,</li> <li>• antagonistów receptora angiotensynowego (ARB).</li> </ul> <p>Leki te odpowiednio obniżają ciśnienie tętnicze i istotnie zmniejszają ryzyko chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p> <p>U większości pacjentów uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego wymaga wdrożenia terapii skojarzonej. Dołączenie leku z innej klasy należy więc uważać za godną polecenia strategię leczenia, chyba że podawanie początkowo wybranego leku trzeba przerwać z powodu działań niepożądanych lub braku jakiegokolwiek efektu hipotensyjnego. Połączenie 2 leków może mieć również zalety jako początkowe leczenie, zwłaszcza u pacjentów z grupy dużego ryzyka, u których jest konieczne szybkie uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego. Preparaty złożone upraszczają leczenie, mogą zatem poprawiać współpracę pacjentów z lekarzem, poprzez stosowanie się do jego zaleceń.</p>
Polska	PTNT 2011	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym.</p> <p>W leczeniu nadciśnienia tętniczego zalecane jest stosowanie terapii hipotensyjnej w oparciu o następujące leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopochodne),</li> <li>• beta-adrenolityki (preferowane wazodilatacyjne),</li> <li>• antagoniści kanału wapniowego (preferowane dihydropirydynowe),</li> <li>• inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI),</li> <li>• antagoniści receptora angiotensyny II (ARB).</li> </ul> <p>Preparaty złożone są polecane zamiast monoterapii, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i/lub chorobami współistniejącymi, kiedy korzystne jest jednoczesne działanie obu</p>

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

		<p>składowych.</p> <p>Do podstawowych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACEI + antagonistę kanału wapniowego,</li> <li>• ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,</li> <li>• ARB + diuretyk tiazydowy,</li> <li>• ARB + antagonistę kanału wapniowego.</li> </ul> <p><b>Połączenie: antagonistę wapnia (preferowane dihydropirydynowe) + diuretyk tiazydowy (preferowane tiazydopodobny), choć dopuszczalne i skuteczne hipotensyjnie, stosowane jest rzadziej niż inne połączenia, głównie w przypadku przeciwwskazań do leków blokujących układ RAA.</b></p>															
<b>Zagraniczne</b>																	
Stany Zjednoczone	JNC8 2014	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym u dorosłych.</p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie leków z grupy: diuretyków, ACE inhibitorów, antagonistów receptora angiotensyny-II, blokerów kanałów wapniowych. Wybór leków zależy m.in. od rasy i współistniejących chorób. <b>Połączenie diuretyku z blokerem kanałów wapniowych jest szczególnie korzystne u ludzi czarnoskórych.</b></p>															
Kanada	Hypertension Canada 2013	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Rekomendacje dotyczące pomiaru ciśnienia krwi oraz diagnostyki, oceny ryzyka, prewencji i leczenia nadciśnienia.</p> <p>W leczeniu nadciśnienia tętniczego w pierwszej linii zalecane jest stosowanie jednego leku z grupy tiazydów, ACEI, antagonistów receptora angiotensynowego, blokerów kanałów wapniowych, beta-blokerów (u pacjentów &lt; 60 r.ż). Dodatkowe leki należy zastosować w przypadku, gdy monoterapia nie daje odpowiednich efektów. Istnieje możliwość rozpoczęcia terapii od dwóch leków w przypadku gdy ciśnienie skurczowe jest wyższe o 20 mm Hg od wartości 140/90 mm Hg, a rozkurczowe o 10 mm Hg.</p> <p>Rekomendowane jest połączenie <b>tiazydu i blokera kanału wapniowego</b>, pochodnej dihydropirydyny (skala GRADE – B).</p>															
Stany Zjednoczone	ASH 2013	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym.</p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie preparatów skojarzonych jeśli to możliwe.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etap</th> <th>Wiek &lt; 60 lat</th> <th>Wiek &gt; 60 lat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>ACEI/ARB</td> <td>Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk</td> <td>ACEI lub ARB ( lub antagonistę kanału wapniowego lub diuretyk)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td colspan="2">ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny</td> </tr> </tbody> </table>	Etap	Wiek < 60 lat	Wiek > 60 lat	I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk	II	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk	ACEI lub ARB ( lub antagonistę kanału wapniowego lub diuretyk)	III	ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny				
Etap	Wiek < 60 lat	Wiek > 60 lat															
I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk															
II	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk	ACEI lub ARB ( lub antagonistę kanału wapniowego lub diuretyk)															
III	ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny																
Stany Zjednoczone	ICSI 2012	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Zidentyfikowane wytyczne zalecają w leczeniu nadciśnienia tętniczego stosowanie leków diuretycznych, jako podstawowej terapii w przypadku pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. U pacjentów nietolerujących diuretyków rekomenduje się stosowanie: inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), antagonistów receptora angiotensyny II (ARB, sartany) i beta-blokerów.</p> <p>Terapie skojarzone, której składową są diuretyki są często skuteczne, zmniejszają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i poprawiają <i>compliance</i> dzięki uproszczonemu programowi leczenia.</p>															
Wielka Brytania	NICE 2011	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Postępowanie kliniczne w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym u dorosłych.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etap</th> <th>Wiek &lt; 55 lat</th> <th>Wiek &gt; 55 lat lub osoby czarnoskóre pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego w każdym wieku</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>ACEI/ARB</td> <td>Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny (chlortalidon i indapamid)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td colspan="2">ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td colspan="2">ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td colspan="2">           Dodatkowo leczenie przy zastosowaniu:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• diuretyków lub,</li> <li>• alfa-blokerów lub,</li> <li>• beta-blokerów.</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Etap	Wiek < 55 lat	Wiek > 55 lat lub osoby czarnoskóre pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego w każdym wieku	I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny (chlortalidon i indapamid)	II	ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny		III	ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny		IV	Dodatkowo leczenie przy zastosowaniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diuretyków lub,</li> <li>• alfa-blokerów lub,</li> <li>• beta-blokerów.</li> </ul>	
Etap	Wiek < 55 lat	Wiek > 55 lat lub osoby czarnoskóre pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego w każdym wieku															
I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny (chlortalidon i indapamid)															
II	ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny																
III	ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny																
IV	Dodatkowo leczenie przy zastosowaniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diuretyków lub,</li> <li>• alfa-blokerów lub,</li> <li>• beta-blokerów.</li> </ul>																

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

		<p>Wytyczne rekomendują zastosowanie połączenia antagonisty kanału wapniowego z diuretykiem tiazydopodobnym oraz ACEI na III etapie leczenia. Ponadto zalecają leczenie lekami stosowanymi raz dziennie, o ile jest to możliwe.</p>
Międzynarodowe	WHO 2007	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym. Postępowanie przy ryzyku sercowo-naczyniowym oraz jego ocena.</p> <p>Przed wyborem terapii nadciśnieniowej należy zwrócić uwagę na istotne wskazania, przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące poszczególnych leków hipotensyjnych. Dostępne dowody z badań z grupą kontrolną przemawiają za stosowaniem inhibitorów ACE, blokerów kanału wapniowego lub małej dawki diuretyku w leczeniu pierwszego rzutu. Dla większości pacjentów w środowiskach o ograniczonych zasobach, jeżeli nie ma ważnego wskazania dla innej klasy leków, niska dawka diuretyku tiazydopodobnego powinna być traktowana jako terapia pierwszego rzutu. Beta-blokery należy rozważyć jako leczenie w pierwszej linii tyko gdy występują przekonujące wskazania.</p> <p><b>Połączenie diuretyku z blokerem kanałów wapniowych jest szczególnie korzystne u ludzi czarnoskórych.</b> Ponadto wytyczne wskazują na potencjalne zalety terapii preparatami złożonymi, tj. lepsze <i>compliance</i> oraz eliminacja błędów lekarskich związanych ze złym doбором dawkowania leków.</p>
Szkocja	SIGN 2007	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Ocena ryzyka i prewencja chorób sercowo-naczyniowych.</p> <p>Wytyczne wyróżniają 4 grupy leków: tiazydy, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny-II, blokery kanałów wapniowych, które są uznane są za bardziej skuteczne niż beta-blokery w zmniejszeniu zachorowalności i umieralności o jednostkę, o którą obniżono ciśnienie krwi. Algorytm stosowania leków hipotensyjnych jest analogiczny do algorytmu z publikacji NICE 2011.</p> <p>Wytyczne rekomendują zastosowanie <b>połączenia antagonisty kanału wapniowego z diuretykiem tiazydopodobnym</b> oraz ACEI na III etapie leczenia.</p>
Wielka Brytania	JBS 2005 (Joint British Societies)	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Prewencja chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej.</p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie preparatów złożonych w przypadku politerapii, gdy jest to opłacalne kosztowo oraz <b>rekomendują zastosowanie połączenia antagonisty kanału wapniowego z diuretykiem tiazydopodobnym</b> oraz ACEI na III etapie leczenia. Algorytm stosowania leków hipotensyjnych analogiczny do algorytmu z publikacji NICE 2011.</p>


we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ankietowanych ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej. Wszyscy eksperci kliniczni, w przedstawionych Agencji opiniach, zgodnie powoływali się na opisane powyżej wytyczne europejskie (ESH/ESC 2013) oraz polskie (PTNT 2011). W wytycznych ESH/ESC z 2013 roku wspomniano o skuteczności połączenia skojarzenie diuretyku i antagonisty wapnia (status „rekomendowane”). Ponadto wśród nich połączenie diuretyku i antagonisty wapnia a wśród wymienionych klas leków najlepiej przebadane preparaty indapamidu i amlodypiny. Jeden ekspert podkreśliła, że najskuteczniejszą technologią medyczną w danym wskazaniu jest preparat złożony indapamid + amlodypina, natomiast inny twierdzi, że leczenie nadciśnienia jest terapią zindywidualizowaną biorącą pod uwagę pięć klas leków hipotensyjnych, trudno jest więc wskazać jedną grupę a tym bardziej jedną technologię medyczną uznaną za najskuteczniejszą.

**Tabela 8 Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii, woj. wielkopolskie)</p>	<p><i>Indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach – 100 %.</i></p>	<p><i>Indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.</i></p>	<p>Zgodnie ze wskazaniem - indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Biorąc pod uwagę obowiązujące zalecenia i praktykę kliniczną i traktując TertensAM szerzej w kontekście całej puli leków hipotensyjnych wykorzystywanych w terapii nadciśnienia tętniczego, trudno wskazać najtańszą technologię. O tym, jaki lek czy ich skojarzenie i w jakich dawkach należy stosować decyduje profil pacjenta (m.in. wysokość ciśnienia tętniczego, współistniejące czynniki ryzyka i uszkodzenia narządowe, towarzyszące nadciśnieniu tętniczemu inne choroby). Daleko posunięta indywidualizacja terapii utrudnia wskazanie najtańszej technologii w terapii nadciśnienia tętniczego aplikowalnej do wszystkich sytuacji klinicznych.</p>	<p>Odnosząc się ściśle do wskazania nie ma skuteczniejszej technologii medycznej niż lek złożony indapamid + amlodypina – dotychczas takie połączenie nie było dostępne. Terapia lekiem złożonym ma pewne przewagi nad wolnymi połączeniami, które mogą przełożyć się na lepszą współpracę z chorym i tym samym poprawę kontroli ciśnienia tętniczego. Odnosząc się szerzej do zagadnienia skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w myśl obowiązujących zasad indywidualizacji terapii nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie jednej technologii medycznej, której skuteczność byłaby wyższa we wszystkich sytuacjach klinicznych nad innymi terapiami. Składowe preparatu Tertens-AM to molekuly znane, szeroko stosowane i dobrze przebadane, wskazywane przez wytyczne PTNT jako referencyjne w</p>	<p><i>Lek złożony indapamid + amlodypina – dotychczas takie połączenie nie było dostępne</i></p> <p><i>(Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym Wytyczne PTNT. Nadciśnienie Tętniczne 2011; 15 (4). Wytyczne ESH/ESC dot. postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Kardiologia Polska, 2013; 71, supl. III: 27–118).</i></p>

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

				swoich klasach terapeutycznych.	
<p><b>Prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii, woj. małopolskie)</p>	<p>W terapii nadciśnienia tętniczego zgodnie z obowiązującymi wytycznymi europejskimi (ESH/ESC 2013) oraz polskimi (PTNT 2011) do rozpoczęcia terapii rekomendowane są następujące grupy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory ACE,</li> <li>• beta-adrenolityki,</li> <li>• diuretyki,</li> <li>• antagoniści kanału wapniowego,</li> <li>• sartany,</li> <li>• w wybranych sytuacjach klinicznych także inne leki hipotensyjne.</li> </ul> <p>Zważywszy na fakt, iż większość pacjentów celem kontroli ciśnienia tętniczego musi przyjmować dwa lub więcej leków hipotensyjnych wspomniane wytyczne określają jakie połączenia powyżej wymienionych klas leków są: rekomendowane, dopuszczalne lub przeciwwskazane. W wytycznych ESH/ESC skojarzenie diuretyku i antagonisty wapnia ma status „rekomendowane”.</p>	<p>Zgodnie z podanym wskazaniem indapamid oraz amlodypina stosowane w wolnej kombinacji w formie osobnych tabletek.</p> <p>Tertens-AM nie posiada odpowiednika na listach refundacyjnych, czyli kwalifikuje się do refundacji w oddzielnej grupie limitowej (dodatkowo jest to w zgodzie z niedawną pozytywną rekomendacją AOTM dotyczącą leku złożonego Egirarnlon (ramipryl + amlodypina) - pierwszy lek złożony zaproponowany do refundacji pod reżimem nowej ustawy refundacyjnej. Z punktu widzenia klinicystów leczących nadciśnienie tętnicze niezwykle istotna byłaby zbliżona odpłatność dla pacjenta za jedną tabletkę Tertens-AM w porównaniu z leczeniem skojarzonym z zastosowaniem osobno tabletki indapamidu SR i tabletki amlodypiny.</p>	<p>Trudno jest określić najtańszą technologię stosowaną w terapii nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Można na to zagadnienie spojrzeć z perspektywy pacjenta (koszt miesięcznej terapii lekiem hipotensyjnym) lub płatnika (koszt refundacji terapii lekiem hipotensyjnym). Ponadto należy pamiętać o indywidualizacji terapii hipotensyjnej oraz fakcie, że większość chorych wymaga politerapii. Wybór leku i jego dawki zależy głównie od parametrów medycznych tj. wartość ciśnienia tętniczego, współistniejące czynniki ryzyka, uszkodzenia narządowe czy inne, towarzyszące nadciśnieniu tętniczemu schorzenia. Trudno w tym kontekście wskazać najtańszą technologię, która byłaby odpowiednia dla wszystkich chorych.</p>	<p>Terapia hipotensyjna w myśl obowiązujących obecnie zaleceń jest terapią zindywidualizowaną biorącą pod uwagę profil pacjenta, do którego dostosowuje się konkretne leki i ich dawkowanie. Obecnie do rozpoczęcia terapii zalecanych jest pięć klas leków hipotensyjnych o udokumentowanym wpływie na redukcję ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych czy naczyniowo-mózgowych. Trudno jest więc wskazać jedną grupę a tym bardziej jedną technologię medyczną uznaną za najskuteczniejszą.</p> <p>Co do terapii skojarzonej to preferencję mają tutaj połączenia rekomendowane, wśród nich połączenie diuretyku i antagonisty wapnia a wśród wymienionych klas leków najlepiej przebadane preparaty indapamidu i amlodypiny.</p>	<p>Polskie i europejskie wytyczne rekomendują pięć klas leków i wskazują także, że większość chorych powinna przyjmować dwa lub więcej preparatów. Eksperci wskazują w kontekście leczenia skojarzonego klasy leków, które należy preferować w terapii skojarzonej m.in. Indapamid i amlodypina należą do klas terapeutycznych, gdzie ich połączenie ma status „rekomendowane”.</p> <p><b>Wytyczne wskazują także, w zakresie leczenia skojarzonego, przewagę stosowania preparatów złożonych (single will) ze względu na poprawę współpracy z pacjentem i tym samym potencjalnie lepszy efekt terapii.</b></p>
	<p>Brak tego typu preparatu złożonego. Obecnie stosowane jest u części pacjentów leczenie 2 składnikami osobno</p>	<p>Indapamid + amlodypina</p>	<p>Indapamid + amlodypina</p>	<p>Indapamid + amlodypina</p>	<p>Technologię rekomendowaną określają wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego ESC/ESH 2013.</p>



we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Tabela 9 Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>											
Amlodipinum	Adipine, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099906 42267	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,26	14,45	14,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,34
Amlodipinum	Adipine, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099906 42311	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,4	7,8	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,7
Amlodipinum	Agen 10, tabl., 10 mg	60 tabl.	59099910 67540	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	20,71	27,52	27,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	8,26
Amlodipinum	Agen 10, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099910 99022	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	11,88	16,15	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,95
Amlodipinum	Agen 5, tabl., 5 mg	60 tabl.	59099910 67533	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,36	14,56	14,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	4,37
Amlodipinum	Agen 5, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099910 98926	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,83	8,25	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,15
Amlodipinum	Aldan, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099910 08635	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,41	6,76	6,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,03
Amlodipinum	Aldan, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099910 08734	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,1	12,19	12,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,66

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Amlodipinum	Alneta, tabl., 5 mg	30 tabl.	59099910 67977	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,4	7,8	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,7
Amlodipinum	Alneta, tabl., 10 mg	30 tabl.	59099910 68073	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,8	15,02	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,82
Amlodipinum	Amlaxopin, tabl., 5 mg	30 szt.	59099907 52690	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,59	6,95	6,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,09
Amlodipinum	Amlaxopin, tabl., 10 mg	30 szt.	59099907 52720	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,85	12,97	12,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,89
Amlodipinum	Amlodipine Aurobindo, tabl., 5 mg	30 szt.	59099909 54254	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,73	6,05	6,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	1,82
Amlodipinum	Amlodipine Aurobindo, tabl., 10 mg	30 szt.	59099909 55008	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	7,45	11,5	11,5	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	3,45
Amlodipinum	Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 tabl.	59099908 00469	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,78	6,1	6,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,83
Amlodipinum	Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 tabl.	59099908 00551	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	7,56	11,62	11,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,49
Amlodipinum	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099907 21580	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,86	7,23	7,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,17
Amlodipinum	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva,	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099907 21603	41.0, Antagoniści wapnia -	8,9	13,03	13,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie	30%	3,91

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

	tabl., 10 mg			pochodne dihydropirydyny				dzień wydania decyzji	pierwszoliniowe		
Amlodipinum	Amlomyl, tabl., 5 mg	30 tabl.	59099908 42476	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,05	6,39	6,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,92
Amlodipinum	Amlomyl, tabl., 10 mg	30 tabl.	59099908 42698	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,1	12,19	12,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,66
Amlodipinum	Amlonor, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099906 42618	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,18	7,57	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,47
Amlodipinum	Amlonor, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099906 42625	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,37	14,57	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,37
Amlodipinum	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099900 48977	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	14,04	18,42	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	8,22
Amlodipinum	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	59099972 13699	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,72	13,89	13,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,17
Amlodipinum	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	59099972 18090	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,13	13,27	13,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	3,98
Amlodipinum	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099900 48939	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,04	10,56	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,46
Amlodipinum	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	59099972 13675	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,4	7,8	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,7
Amlodipinum	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	59099972 18113	41.0, Antagoniści	5,13	7,52	7,29	We wszystkich zarejestrowanych		30%	2,42

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

				wapnia - pochodne dihydropirydyny				wskazaniach na dzień wydania decyzji			
Amlodipinum	Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	59099907 99718	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	11,77	14,49	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	9,39
Amlodipinum	Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	59099907 99817	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	16,09	20,57	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	10,37
Amlodipinum	Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099905 65993	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	11,34	15,59	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,39
Amlodipinum	Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099905 65986	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,66	8,07	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,97
Amlodipinum	Cardilopin, tabl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099909 07311	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,32	5,63	3,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,08
Amlodipinum	Cardilopin, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099909 07410	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,4	7,8	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,7
Amlodipinum	Cardilopin, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099909 07519	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,8	15,02	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,82
Amlodipinum	Finamlox, tabl., 5 mg	30 tabl.	59099907 94430	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,86	7,23	7,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,17
Amlodipinum	Finamlox, tabl., 10 mg	30 tabl. (blist.)	59099907 94461	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	11,23	15,47	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,27
Amlodipinum	Normodipine, tabl.,	30 tabl. (3	59099909	41.0,	5,4	7,8	7,29	We wszystkich	objaw Raynauda	30%	2,7

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

	5 mg	blist.po 10 szt.)	93017	Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny				zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe		
Amlodipinum	Normodipine, tabl., 10 mg	30 tabl.	59099909 93116	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,8	15,02	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,82
Amlodipinum	Tenox, tabl., 5 mg	90 tabl.	59099904 21824	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	17,5	23,15	21,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	7,85
Amlodipinum	Tenox, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099909 63010	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,83	8,25	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,15
Amlodipinum	Tenox, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099909 63119	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	11,66	15,92	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,72
Amlodipinum	Vilpin, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099906 21217	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,51	7,92	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,82
Amlodipinum	Vilpin, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099910 42912	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,8	15,02	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,82
Indapamidum	Apo-Indap, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl.	59099909 88716	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	6,48	10,07	10,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	3,02
Indapamidum	Diuresin SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099909 75815	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	6,47	8,96	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	3,56
Indapamidum	Indapamide KRKA, tabl. o przedłużonym	30 szt.	59099909 57125	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i	6,03	8,5	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na		30%	3,1

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

	uwalnianiu, 1,5 mg			sulfonamidowe					dzień wydania decyzji		
Indapamidum	Indapamide SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl	59099906 44933	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	4,97	7,39	7,39		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,22
Indapamidum	Indapamidum 123ratio, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099905 86806	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	5,29	7,72	7,72		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,32
Indapamidum	Indapen, tabl. powł., 2,5 mg	20 szt.	59099908 63013	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	6,48	9,15	8,58		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,14
Indapamidum	Indapen SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099906 65907	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	6,05	8,52	7,72		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,12
Indapamidum	Indapres, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	59099902 23121	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	6,48	10,07	10,07		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,02
Indapamidum	Indipam SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	59099907 02534	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	5,38	7,82	7,72		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,42
Indapamidum	Indix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	59099910 25014	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	5,94	8,41	7,72		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,01
Indapamidum	Ipres long 1,5, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	59099900 12688	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	6,47	8,96	7,72		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,56

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Indapamidum	Ivipamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	59099908 34730	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	5,05	7,47	7,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,24
Indapamidum	Opamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099907 70182	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	6,43	8,92	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,52
Indapamidum	Rawel SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	59099904 24801	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	5,29	7,72	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,32
Indapamidum	Rawel SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	60 tabl.	59099904 24849	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	10,15	14,38	14,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,31
Indapamidum	Sympamid SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099907 34993	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	5,03	7,45	7,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,24
Indapamidum	Tertensif SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	59099907 38212	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	10,78	13,49	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,09

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy jako komparatory, dla terapii substytucyjnej lekiem złożonym indapamid/amlodypina u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, wskazano indapamid i amlodypinę w ramach terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami.

Tabela 10 Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Indapamid i amlodypina (leczenie skojarzone)	Zgodne z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem.	Wybór zasadny, zgodny z ChPL Tertens-AM oraz opiniami ekspertów.

Dodatkowo wnioskodawca założył również możliwość porównania produktu złożonego: indapamid + amlodypina (produkt leczniczy Tertens-AM) z indapamidem i amlodypiną stosowanymi w monoterapii w analizowanym wskazaniu.

Uzasadnieniem wnioskodawcy dla wykorzystania w analizie takiego porównania jest:

- Możliwość oceny stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego.
- Perspektywy uzyskania argumentów dla zakwalifikowania produktu złożonego do wspólnej grupy limitowej (z indapamidem lub amlodypiną) albo do osobnej grupy limitowej.
- Proponowane substancje stanowią standard leczenia w świetle wytycznych praktyki klinicznej.
- Są to preparaty stosowane w Polsce oraz refundowane ze środków publicznych.

Wnioskodawca podkreśla jednocześnie, że indapamid i amlodypina stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca nie zidentyfikował przeglądów systematycznych dotyczących interwencji indapamid/amlodypina stosowanego w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Agencja (w dniu 10.07.2014 r.) przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne przeglądów systematycznych, jednak również nie była w stanie zidentyfikować żadnego przeglądu systematycznego.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych został opracowany przez wnioskodawcę na podstawie następujących źródeł informacji:

1. MEDLINE (PubMed),
2. EMBASE,
3. The Cochrane Library,
4. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
5. Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
6. European Medicines Agency (EMA),
7. Food and Drug Administration (FDA),
8. Health Canada (HC),
9. International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
12. National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA),



we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

---

13. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb,
14. The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU),
15. The Uppsala Monitoring Centre,
16. Thompson Micromedex,
17. Trip Database,
18. American Society of Hypertension (ASH),
19. British Hypertension Society (BSH),
20. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
21. U.S. National of Health; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov),

Ponadto w celu zidentyfikowania wszystkich pierwotnych badań klinicznych wnioskodawca przeszukał również referencje z odnalezionych opracowań.

Zastosowane źródła informacji odpowiadają wytycznym Agencji oraz są zgodne z przedmiotem analizy. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana odpowiednio do zdefiniowanego problemu klinicznego. Błędem metodologicznym, który obniża czułość strategii jest fakt zastosowania filtrów (typ badań oraz przeprowadzenia badań na ludziach). Stosowanie filtrów wpływa na możliwość wykluczenia nie indeksowanych publikacji, w tym najnowszych publikacji, które mogły nie zostać jeszcze zindeksowane. Za datę odcięcia przeszukiwania baz danych przyjęto 19.05.2014.

W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji, (w dniu 10.07.2014 r.) przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne, które miało na celu sprawdzenie poprawności przeprowadzenia procesu wyszukiwania przez wnioskodawcę. Agencja nie zidentyfikowała dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11 Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja (P)</b>	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, co produkt leczniczy Tertens-AM.	Inne choroby.	Brak uwag.
<b>Interwencja (I)</b>	Stosowanie produktu leczniczego Tertens-AM (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu).	Indapamid i amlodypina w połączeniu z innymi lekami lub jako monoterapia.	Brak uwag.
<b>Komparatory (C)</b>	Indapamid i amlodypina podawane w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii), co produkt leczniczy Tertens-AM.	Nie zgodne z kryterium włączenia.	Brak uwag.
<b>Punkty końcowe (O)</b>	<p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych,</li> <li>odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia tętniczego krwi (skurczowe ciśnienie tętnicze &lt; 140 mm Hg i rozkurczowe &lt; 90 mm Hg),</li> <li>stosowanie się pacjentów do zaleceń leczenia,</li> <li>odpowiedź na leczenie (mierzone w pozycji leżącej skurczowe ciśnienie tętnicze &lt; 140 mm Hg i rozkurczowe &lt; 90 mm Hg i/lub spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej &gt; 10 mm Hg i/lub skurczowego &gt; 20 mm Hg).</li> </ul> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>działania niepożądane,</li> <li>nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych krwi i moczu,</li> <li>rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.</li> </ul>	Nie zgodne z kryterium włączenia.	Brak uwag.
<b>Typ badań (S)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT,</li> <li>nRCT,</li> <li>badania o niższej wiarygodności.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania oceniające właściwości farmakokinetyczne/farmakodynamiczne,</li> <li>badania na zdrowych ochotnikach, z wyjątkiem badań dotyczących biorównoważności indapamidum o i natychmiastowym zmodyfikowanym uwalnianiu,</li> <li>badania na modelach zwierzęcych,</li> <li>badania oceniające efektywność kosztową.</li> </ul>	Brak uwag.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania w języku angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,</li> <li>badania kliniczne wyłącznie z udziałem ludzi,</li> <li>badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina względem wybranego komparatora – indapamid i amlodypina podawane w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii),</li> <li>w przypadku braku takich badań planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego</li> </ul>	Nie zgodne z kryterium włączenia.	Ograniczanie włączanych RCT do ocenianych na co najmniej 2 punkty w skali Jadad wydaje się nieuzasadnione w przypadku dopuszczenia możliwości włączenia badań niższej kategorii. Ponadto jedno z badań (Iskenderov 2011) włączone do analizy

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

	<p>technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina i wybranego komparatora z naturalnym przebiegiem choroby,</li> <li>• badania kliniczne z randomizacją, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,</li> <li>• ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, badań klinicznych z randomizacją wynosiła co najmniej 2 punkty w skali Jadad.</li> </ul>		<p>klinicznej wnioskodawcy, oceniono na jedynie 1 punkt w skali Jadad.</p>
--	--	--	--

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego, dla populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, wnioskodawca nie zidentyfikował badań klinicznych bezpośrednio porównujących terapię lekiem złożonym indapamid/amlodypina z terapią skojarzoną za pomocą dwóch leków indapamidu i amlodypiny.

W związku z powyższym wnioskodawca przedstawił wyniki 1 badania dla wnioskowanej interwencji: EFFICIENT 2014 – badanie kliniczne bez grupy kontrolnej z zastosowaniem produktu złożonego (ang. FDC *Fixed-Dose Combinations*) indapamid/amlodypina.

Wnioskodawca odnalazł również trzy badania dla komparatora, a więc terapii skojarzonej (ang. FEC *Free-Equivalent Combinations*) za pomocą dwóch leków (indapamid i amlodypina):

1. Iskenderov 2011 – badanie kliniczne z randomizacją porównujące terapię skojarzoną indapamid + amlodypina z terapią indapamid + werapamil. Wnioskodawca w analizie pominął wyniki dla nieodpowiedniego komparatora (indapamid + werapamil).
2. Antonopoulos 2008 – badanie kliniczne z randomizacją porównujące terapię skojarzoną indapamid + amlodypina:
  - z amlodypiną (monoterapia) – wyniki przedstawiono w ramach porównania dodatkowego,
  - z eprosartanem (monoterapia) – pominięto wyniki dla nieodpowiedniego komparatora,
  - z imidapril + indapamid – pominięto wyniki dla nieodpowiedniego komparatora.
3. Nestor 2013 – badanie kliniczne z randomizacją przedstawione na podstawie doniesienia konferencyjnego (Hanon 2013) porównujące terapię skojarzoną indapamid + amlodypina:
  - z indapamidem (monoterapia) – wyniki przedstawiono w ramach porównania dodatkowego,
  - grupa kontrolna z enarapilem – pominięto wyniki dla nieodpowiedniego komparatora.

Ze względu na brak możliwości porównania pośredniego (brak wspólnego komparatora) pomiędzy interwencją, a komparatorem wyniki analizy klinicznej przedstawiono oddzielnie dla obu terapii.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki publikacji przedstawiającej wyniki 2 badań klinicznych z randomizacją dotyczących biorównoważności indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu (Schiavi 2000). Ze względu na nieodpowiednią interwencję Agencja zdecydowała się na pominięcie wyników tych badań.

Dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań EFFICIENT 2014, Iskenderov 2011 Antonopoulos 2008 oraz Nestor 2013. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 12 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
EFFICIENT 2014 [Jadhav 2014]  <u>Źródło finansowania:</u> Serdia Pharmaceuticals (India) Pvt. Ltd	<u>Badanie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne,</li> <li>• wielośrodkowe (8 ośrodków klinicznych w Indiach),</li> <li>• jednoramienne (bez grupy kontrolnej),</li> <li>• otwarte,</li> <li>• IV fazy,</li> <li>• z 45 dniowym okresem obserwacji.</li> </ul> <p>Czas trwania badania: kwiecień 2010 – sierpień 2010.</p>	<u>Stosowana interwencja:</u> Preparat złożony - indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu 1,5 mg + amlodypina 5 mg. 1 tabletkę raz na dobę przez 45 dni.  Pacjenci byli obserwowani i poddawani ponownej ocenie po 15, 30 i 45 dniach, aż do zakończenia badania.	<u>Populacja:</u> Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym o nasileniu 2.-3. stopnia lub pacjenci z NT niekontrolowanym przez antagonistę kanału wapniowego (monoterapia).  <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą monoterapii z zastosowaniem antagonisty kanałów wapniowych (<math>\geq 140/90</math> mm Hg lub oba),</li> <li>• pacjenci z nowo zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi 160-179 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi 100-109 mm Hg) lub 3. stopnia (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi <math>\geq 180</math> mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi <math>\geq 100</math> mm Hg).</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w wywiadzie nadwrażliwość na indapamid lub amlodypinę lub przeciwwskazania do stosowania tiazydopodobnych diuretyków lub antagonistów kanałów wapniowych,</li> <li>• przebyte zawału mięśnia sercowego lub zdarzenia mózgowo-naczyniowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>• w wywiadzie niewydolność serca,</li> <li>• niekontrolowana arytmia,</li> <li>• niekontrolowana cukrzyca,</li> <li>• poważne zaburzenia czynności nerek (tempo filtracji kłębuszkowej <math>&lt;30</math> mL/min),</li> <li>• ciężkie schorzenia wątroby,</li> <li>• ciąża lub laktacja,</li> <li>• stan medyczny pacjenta, który w opinii badacza mógłby wpłynąć na uzyskane wyniki leczenia lub zagrozić bezpieczeństwu pacjenta.</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> Średnia zmiana wartości ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wyjściowych.  <u>Drugorzędowy:</u> Liczba osób osiągających kontrolę ciśnienia tętniczego krwi ( $< 140/90$ mm Hg).  <u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

			Liczba osób w badaniu: 196.	
<p>Iskenderov 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne,</li> <li>jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Rosji),</li> <li>dwuramienne,</li> <li>z randomizacją,</li> <li>otwarte,</li> <li>z 24 tygodniowym okresem obserwacji,</li> <li>ze schematem równoległym. (ang. <i>parallel-group trial</i>).</li> </ul>	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia skojarzona za pomocą indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (1,5 mg/dobę) + amlodypina (10 mg/dobę),</li> <li>Terapia skojarzona za pomocą indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (1,5 mg/dobę) + werapamil o zmodyfikowanym uwalnianiu (240 mg/dobę).</li> </ul> <p>Okres leczenia poprzedzała 5-7 dniowa faza <i>wash-out</i> (zaprzestanie stosowania dotychczas przyjmowanych leków).</p>	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym drugiego stopnia nasilenia i z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory serca.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Brak informacji.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła niewydolność serca klasy III-IV w klasyfikacji wydolności czynnościowej,</li> <li>udar mózgu,</li> <li>blok serca przedsionkowo-komorowy,</li> <li>niestabilna dławica piersiowa,</li> <li>rzekome nadciśnienie tętnicze,</li> <li>ciąża.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>indapamid/amlodypina / (n = 42),</li> <li>indapamid/werapamil (n = 47).</li> </ul>	<p><u>Skuteczność:</u> Ocena skuteczności poszczególnych schematów leczenia na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>krążenia,</li> <li>ciśnienia tętniczego krwi,</li> <li>zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory serca.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>Antonopoulos, 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne,</li> <li>jednoośrodkowe (1 ośrodek w Grecji),</li> <li>czteroramienne,</li> <li>z randomizacją,</li> <li>otwarte,</li> <li>z 8 tygodniowym okresem obserwacji,</li> <li>z hipotezą badawczą typu <i>superiority</i>,</li> <li>ze schematem równoległym. (ang. <i>parallel-group trial</i>).</li> </ul> <p>Czas trwania badania: październik 2003 – grudzień 2004.</p>	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>amlodypina 5 mg/dobę przez pierwsze 4 tygodnie, następnie wzrost dawki do 10 mg/dobę przez kolejne 4 tygodnie,</li> <li>eprosartan 600 mg/dobę przez pierwsze 4 tygodnie, następnie zmiana dawkowania na 600 mg dwa razy na dobę,</li> <li>Terapia skojarzona za pomocą indapamidu 2,5 mg/dobę + amlodypiny 5 mg/dobę przez pierwsze 4 tygodnie, następnie indapamid stosowanym w niezmienionej dawce, a wzrost dawki amlodypiny do 10 mg/dobę,</li> <li>Terapia skojarzona za pomocą indapamidu 2,5 mg/dobę + imidaprilu 10 mg/dobę przez pierwsze 4 tygodnie, następnie indapamid stosowanym w niezmienionej dawce, a wzrost dawki imidaprilu do 20 mg/dobę.</li> </ul> <p>Okres leczenia poprzedzała 15 dniowa faza <i>wash-out</i> (zaprzestanie stosowania dotychczas przyjmowanych leków).</p>	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci w wieku 65 – 85 lat z niepowikłanym, pierwotnym NT o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 65-85 lat,</li> <li>pacjenci z niepowikłanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, zdefiniowanym jako: rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej &gt;95 mm Hg i &lt;114 mm Hg i/lub skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej &gt;160 mm Hg i &lt;210 mm Hg.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wtórne nadciśnienie tętnicze, w tym nadciśnienie naczyniowo-nerkowe lub powikłane nadciśnienie tętnicze związane z chorobą wieńcową, z zastoinową</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odpowiedź na leczenie (skurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej &lt;140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej &lt;90 mm Hg i/lub spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej &gt;10 mm Hg i/lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej &gt;20 mm Hg).</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> Różnica w zmniejszonym ciśnieniu tętniczym skurczowym i rozkurczowym.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane.</p>

			<p>niewydolnością serca (klasa II-IV według kryteriów New York Heart Association) lub retinopatia IV stopnia,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w wywiadzie arytmia komorowa,</li> <li>• znaczące wydłużenie odcinka QT w badaniu EKG,</li> <li>• niewydolność nerek (poziom kreatyniny &gt;16,9 mg/L),</li> <li>• schorzenia wątroby (poziom ALT lub AST przekraczający 3-krotnie górną granicę normy),</li> <li>• cukrzyca (typu 1 lub 2) wymagająca zastosowania insuliny lub leków przeciwcukrzycowych,</li> <li>• otyłość (wskaźnik masy ciała BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>),</li> <li>• hipercholesterolemia,</li> <li>• jakakolwiek inna ciężka choroba, która mogłaby wpłynąć na wyniki pacjentów uczestniczących w badaniu,</li> <li>• wyjściowy poziom potasu, kreatyniny, kwasu moczowego, glukozy, całkowitego cholesterolu i enzymów wątrobowych w normie,</li> <li>• pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem leków podawanych w czasie badania.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• amlodypina (n = 22),</li> <li>• eprosartan (n = 20),</li> <li>• indapamid/amlodypina (n = 21),</li> <li>• indapamid/imidapril (n = 23).</li> </ul>	
<p>NESTOR 2013 [Marre 2003, Marre 2004, Puig 2007, Hanon 2013 – doniesienie konferencyjne]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Institut de Recherches</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne,</li> <li>• wieloośrodkowe (231 ośrodki klinicznych w 18 krajach),</li> <li>• z randomizacją</li> <li>• podwójnie zamaskowane,</li> <li>• z hipotezą badawczą typu non-inferiority,</li> <li>• z 52 tygodniowym okresem</li> </ul>	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę.</li> <li>• enalapril w dawce 10 mg/dobę.</li> <li>• Od 6. tyg leczenia jeśli pacjenci nie uzyskali do tego czasu wymaganego SBP ≤ 140 mm Hg i DBP &lt; 85 mm Hg. Podawano amlodypinę najpierw 5 mg/dobę przez pierwszych 6 tyg. Dawkę amlodypiny zwiększono do 10 mg/dobę w ciągu kolejnych 6 tyg. Podczas kolejnych 6 tyg amlodypinę 10 mg/dobę i</li> </ul>	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz m kroalbuminurią.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 35-80 lat,</li> <li>• pacjenci leczeni w ramach opieki szpitalnej i ambulatoryjnej,</li> <li>• pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 według kryteriów WHO, kontrolowaną za pomocą odpowiedniej diety, bez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie albumin w moczu x stężenie kreatyniny w osoczu / stężenie kreatyniny w moczu x stężenie albumin w osoczu,</li> <li>• ocena skuteczności poszczególnych leków w terapii nadciśnienia tętniczego krwi na podstawie zmian względem wartości wstępnych: skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej oraz średniego</li> </ul>

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

<p>Internationales Sevier.</p>	<p>obserwacji,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ze schematem równoległym. (ang. <i>parallel-group trial</i>),</li> <li>analiza ITT</li> </ul> <p>Czas trwania badania: kwiecień 1997 – styczeń 2000.</p>	<p>atenolol 50 mg/dobę. Natomiast po kolejnych 6 tygodniach zwiększono dawki leków do dawek maksymalnych: amlodypina 10 mg/dobę i atenolol 100 mg/dobę.</p>	<p>• dodatkowego leczenia lub z zastosowaniem 1 lub więcej leków przeciwcukrzycowych, niezminianych przez ostatnie 3 miesiące przed włączeniem do badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczone lub nieleczone pierwotne nadciśnienie tętnicze, (<math>\geq 90</math> mm Hg i <math>&lt; 110</math> mm Hg) oraz skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej (<math>\geq 140</math> mm Hg i <math>&lt; 180</math> mm Hg) lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej (<math>&lt; 90</math> mm Hg) oraz skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej (<math>\geq 160</math> mm Hg - izolowane nadciśnienie tętnicze),</li> <li>mikroalbuminuria potwierdzona w badaniach laboratoryjnych w okresie 1 roku przed włączeniem, w okresie fazy wstępnej przyjmowania placebo mikroalbuminuria w zakresie <math>\geq 20</math> <math>\mu\text{g}/\text{min}</math> - <math>\leq 200</math> <math>\mu\text{g}/\text{min}</math> w co najmniej 2 spośród 3 próbek moczu oddanych wkrótce po wstępnej wizycie kontrolnej, przy braku zakażenia dróg moczowych, wcześniejszych intensywnych ćwiczeń fizycznych, menstruacji, leukocyturii lub hematurii,</li> <li>brak znaczących zmian w masie ciała w okresie ostatnich 3 msc przed włączeniem do badania,</li> <li>pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 lub typu 2 leczonych insuliną,</li> <li>słabo kontrolowana cukrzyca, znaczące modyfikacje sposobu leczenia przeciwcukrzycowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub wprowadzenie nowego leku przeciwcukrzycowego,</li> <li>nefropatia niezwiązana z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym,</li> <li>ciężkie nadciśnienie tętnicze: DBP <math>\geq 110</math> mm Hg i/lub SBP <math>\geq 180</math> mm Hg,</li> <li>wtórne NT, w tym nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, przewlekła niewydolność nerek, odmiedniczkowe zapalenie nerek, nadciśnienie związane z układem endokrynnym,</li> </ul>	<p>ciśnienia tętniczego krwi (ang. <i>Mean Arterial Pressure; MAP</i>) obliczanego jako <math>1/3</math> skurczowego ciśnienia tętniczego + <math>2/3</math> rozkurczowego ciśnienia tętniczego,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena profilu bezpieczeństwa poszczególnych leków.</li> </ul>
--------------------------------	--	---	--	---

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• powikłane nadciśnienie tętnicze: stopień III-IV retinopatii nadciśnieniowej, wykrytej w badaniu wzroku dna oka w okresie 6 msc przed włączeniem do badania, objawowa choroba wieńcowa</li> <li>• pomimo stosowania odpowiedniego leczenia, udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego w okresie 6 msc przed włączeniem do badania,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie z zastosowaniem diuretyków lub inhibitorów ACEI,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze leczone z zastosowaniem więcej niż 2 leków przeciw nadciśnieniu,</li> <li>• choroba lub stan medyczny, które mogłyby wpłynąć na udział pacjenta w badaniu, w tym: komorowe zaburzenia rytmu serca, pacjenci z jedną nerką, przewlekła lub ostra niewydolność nerek, schorzenia wątroby, przewlekłe zapalenie trzustki,</li> <li>• w wywiadzie występowanie DN, alergii lub przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów ACEI, sulfonamidów, blokerów kanałów wapniowych lub β-blokerów,</li> <li>• stosowanie leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu, w tym diuretyków lub innych leków, które mogłyby wpłynąć na przebieg leczenia lub interakcje tj: metformina (zaburzenia poziomu kreatyniny: &gt;135 μmol/l u mężczyzn i &gt;110 μmol/l u kobiet), lit, neuroleptyki, trójpierścieniowe przeciwdepresanty, leki przeciw arytmii, glikozydy nasercowe, przewlekłe (trwające ponad 15 dni) leczenie z zastosowaniem: leków przeczyszczających, kortykosteroidów, NLPZ, wysokich dawek salicylanów lub tetrakozaktydów,</li> <li>• kobiety w ciąży lub karmiące lub kobiety w wieku reprodukcyjnym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji,</li> <li>• wskaźnik masy ciała BMI &gt; 40 kg/m<sup>2</sup>,</li> <li>• uzależnienie od alkoholu lub narkotyków lub inne przeszkody, które mogłyby wpłynąć na stosowanie się do zaleceń leczenia lub odbywania wizyt kontrolnych</li> <li>• udział w innym badaniu klinicznym w</li> </ul>	
--	--	--	---	--



we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

			<p>ciągu miesiąca przed włączeniem do obecnego badania.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p><u>Grupa badana</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• indapamid SR (n = 140),</li><li>• indapamid SR + amlodypina (n = 112),</li><li>• indapamid SR + amlodypina + atenolol (n = 8),</li><li>• indapamid SR + atenolol (n = 23),</li></ul> <p><u>Grupa kontrolna</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• enalapril (n = 124),</li><li>• enalapril + amlodypina (n = 121),</li><li>• enalapril + atenolol (n = 7),</li><li>• enalapril + atenolol + amlodypina (n = 34),</li></ul>	
--	--	--	---	--

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skale Jadad i Grade oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieuwjęte w zastosowanych skalach. Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią jakości badań określoną w Wytycznych Agencji.

Tabela 13 Ocena jakości badań RCT włączonych do opracowania wg skali Jadad

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad
Iskenderov 2011	1 - brak opisu metod randomizacji	0	0	1/5
Antonopoulos 2008	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - badanie otwarte	1	2/5
Nestor 2013	1 - brak opisu metod randomizacji	2	1	4/5

Ocena badań RCT za pomocą skali Jadad wykazała braki jakościowe, zwłaszcza przy opisie metod randomizacji. Ponadto jedynie badanie Nestor 2013 było badaniem podwójnie zaślepionym. Badanie Iskenderov 2011 nie posiadało opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania.

Tabela 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali GRADE oraz wytycznych Agencji na podstawie danych wnioskodawcy

Badanie	Jakość	Ocena poziomu dowodów naukowych	Podtyp badania wg wytycznych Agencji
EFFICIENT 2014	Niska	B	IVB
Iskenderov 2011	Średnia	B	IIA
Antonopoulos 2008	Średnia	B	IIA
Nestor 2013	Wysoka	B	IIA

Jedno badanie włączone do analizy klinicznej zostało ocenione przez wnioskodawcę wg skali GRADE, jako badania niskiej jakości (EFFICIENT 2014), 2 jako średniej jakości (Iskenderov 2011, Antonopoulos 2008), a 1 jako badanie o wysokiej jakości (Nestor 2013). Oprócz badania EFFICIENT 2014, które zaklasyfikowano jako jedno z najniższych pod względem jakości wg wytycznych AOTM pozostałe badania, o znacznie lepszej jakości, zaklasyfikowano do podtypu IIA (wg skali AOTM).

### Ograniczenia jakości badań wg wnioskodawcy

#### 1. Badanie EFFICIENT 2014:

- brak grupy kontrolnej,
- brak randomizacji,
- brak zamaskowania,
- krótki okres obserwacji (45 dni),
- ocena jakości metod i wyników badania w skali GRADE – niska,
- ocena poziomu dowodów naukowych w skali GRADE – B.

#### 2. Badanie Nestor 2013:

- brak opisu metody randomizacji,
- celem badania było bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej indapamidu z enalapilem, amlodypina została dodana po 6 tyg. leczenia pacjentom, u których nie doszło do zaplanowanego spadku ciśnienia tętniczego krwi i dla tej subpopulacji chorych były dostępne wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej.

#### 3. Badanie Iskenderov i wsp. 2011:

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

- brak opisu metody randomizacji,
- brak zamaskowania,
- brak danych jakiego typu było badanie *superiority* czy *noninferiority*,
- jednośrodkowe,
- mała grupa pacjentów w ramieniu (N=42),
- brak danych o utracie pacjentów w trakcie badania,
- krótki okres obserwacji (24 tygodni),
- wspólna charakterystyka wyjściowa wszystkich pacjentów,
- ocena wiarygodności badania w skali Jadad – 1/5 punktów,
- ocena jakości metod i wyników badania w skali GRADE – średnia,
- ocena poziomu dowodów naukowych w skali GRADE – B,
- celem badania było bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej indapamidu i amlodypiny z indapamidem i werapamilem.

#### 4. Badanie Antonopoulos 2008:

- brak opisu metody randomizacji,
- brak zamaskowania,
- jednośrodkowe,
- małe grupy pacjentów w ramionach (N= 21; 22),
- krótki okres obserwacji (8 tygodni),
- zastosowanie indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę (zamiast 1,5 mg/dobę),
- ocena wiarygodności badania w skali Jadad – 2/5 punktów,
- ocena jakości metod i wyników badania w skali GRADE – średnia, ocena poziomu dowodów naukowych w skali GRADE – B.

#### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ze względu na znaczną heterogeniczność badań, polegającą przede wszystkim na występowaniu różnych komparatorów, w przeglądzie systematycznym przedłożonym przez Wnioskodawcę zastosowano głównie syntezę jakościową. Poza syntezą jakościową Wnioskodawca przeprowadził kilkanaście metaanaliz, które polegały na syntezie ilościowej, gdzie wszystkie kumulowane dane pochodziły z tego samego badania.

Metaanaliza, w której uwzględniono więcej niż jedno badanie dotyczyła jedynie syntezy ilościowej badań wykorzystanych na cel dodatkowego wariantu analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. Badania te dotyczyły różnych leków stosowanych na nadciśnienie, gdzie porównywano leki złożone (ang. *FDC Fixed-Dose Combinations*) z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. *FEC Free-Equivalent Combinations*) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wnioskodawca przeprowadził agregację tych wyników, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do metaanalizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p \geq 0,1$  w teście Cochran Q. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*.

#### Ograniczeniami analizy klinicznej wg wnioskodawcy są:

- Nie odnaleziono badań klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego indapamid + amlodypina w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

- Odnaleziono tylko jedno badanie bez grupy kontrolnej o akronimie EFFICIENT 2014 z zastosowaniem produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. Zidentyfikowano za to inne badania kliniczne z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej. Produkt złożony indapamid + amlodypina powinna cechować podobna skuteczność kliniczna i podobny profil bezpieczeństwa, co terapię skojarzoną.
- Nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej z indapamidem w monoterapii.
- W analizie ograniczono się głównie do publikacji w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji, stwierdzono błędy w ekstrakcji danych przez wnioskodawcę. W badaniu EFFICIENT 2014 wnioskodawca zamiast odejmować wartości SBP oraz DBP przed i po leczeniu, odejmował od ciśnienia skurczowego ciśnienie rozkurczowe. Analitycy Agencji ponowili obliczenia i pomimo znacznie niższych wyników redukcji ciśnienia tętniczego, nowe obliczenia nie wpłynęły na zmianę wnioskowania.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W ramach przeglądu systematycznego, dla populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, wnioskodawca nie zidentyfikował badań klinicznych bezpośrednio porównujących terapię lekiem złożonym (FDC) indapamid/amlodypina z terapią skojarzoną (FEC) za pomocą dwóch leków indapamidu i amlodypiny.

Wnioskodawca odnalazł 1 badanie bez grupy kontrolnej dla wnioskowanej interwencji (EFFICIENT 2014). Ponadto wnioskodawca odnalazł 3 badania z randomizacją (NESTOR 2013, Iskenderov 2011, Antonopoulos 2008.), gdzie w jednym z ramion stosowano komparator, czyli terapię skojarzoną (FEC).

Ze względu na brak możliwości porównania pośredniego (brak wspólnego komparatora) pomiędzy interwencją, a komparatorem wyniki analizy klinicznej przedstawiono oddzielnie dla obu terapii.

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił wyniki dla porównania:

- terapii skojarzonej (indapamid i amlodypina w oddzielnych preparatach) z monoterapią amlodypiną.
- terapii skojarzonej (indapamid i amlodypina w oddzielnych preparatach) z monoterapią indapamidem.
- produktów złożonych z terapią skojarzoną (różne leki stosowane w leczeniu NT).

#### Interwencja – FDC indapamid i amlodypina (EFFICIENT 2014)

W jednoramiennym badaniu EFFICIENT 2014 wyniki prezentowano w odniesieniu do wyróżnionych subpopulacji pacjentów, tj. pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci nieskutecznie leczeni blokerem kanału wapniowego, pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym o nasileniu 2 i 3 stopnia oraz wszyscy pacjenci.

W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji, stwierdzono błędy w ekstrakcji danych przez wnioskodawcę. Wnioskodawca zamiast odejmować wartości SBP przed i po leczeniu oraz DBP przed i po leczeniu, odejmował od ciśnienia skurczowego ciśnienie rozkurczowe, należy podkreślić, że nowe obliczenia (prezentowane w tabeli poniżej) nie zmieniają wnioskowania.

Tabela 15 Średnia wartość skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego przed i po leczeniu indapamidem/amlodypiną. Podkreślono wyniki istotne statystycznie

Populacja	N	Ciśnienie	Średnia wartość ciśnienia ± SD [mm Hg]		MD (95% CI)*	Wartość p*
			Wartość początkowa	Wartość końcowa		
Wszyscy pacjenci	196	SBP	160,2 ± 15,1	132,2 ± 9,5	28,0 (25,5; 30,5)	<u>&lt;0,05</u>
		DBP	97,9 ± 6,8	82,4 ± 4,7	15,5 (14,3; 16,7)	<u>&lt;0,05</u>
Pacjenci z NT niekontrolowanymi za pomocą monoterapii	88	SBP	153,1 ± 16,2	130,4 ± 9,5	22,7 (18,8; 26,6)	<u>&lt;0,05</u>
		DBP	99,9 ± 6,4	82,1 ± 5,1	17,8 (16,1; 19,5)	<u>&lt;0,05</u>
Pacjenci wcześniej nieleczeni	108	SBP	167,3 ± 11,2	133,6 ± 9,3	33,7 (31,0; 36,4)	<u>&lt;0,05</u>
		DBP	101,3 ± 6,0	82,6 ± 4,4	18,7 (17,3; 20,1)	<u>&lt;0,05</u>
Pacjenci z NT 2.	115	SBP	167,6 ± 10,6	133,2 ± 9,4	34,4 (31,8; 37,0)	<u>&lt;0,05</u>

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Populacja	N	Ciśnienie	Średnia wartość ciśnienia ± SD [mm Hg]		MD (95% CI)*	Wartość p*
			Wartość początkowa	Wartość końcowa		
Stopnia		DBP	100,8 ± 5,0	82,7 ± 4,1	18,1 (16,9; 19,3)	<b>&lt;0,05</b>
Pacjenci z NT 3. Stopnia	12	SBP	194,3 ± 6,7	143,2 ± 7,5	51,1 (45,4; 56,8)	<b>&lt;0,05</b>
		DBP	102,8 ± 8,7	81,8 ± 5,7	21,0 (15,1; 26,9)	<b>&lt;0,05</b>
Pacjenci z NT i cukrzycą	31	SBP	163,5 ± 19,7	132,1 ± 10,5	31,4 (23,5; 39,3)	<b>&lt;0,05</b>
		DBP	96,7 ± 8,7	82,5 ± 5,3	14,2 (10,6; 17,8)	<b>&lt;0,05</b>

\*wartości wyliczone przez Agencję.

W badaniu wykazano **statystycznie istotną redukcję** skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego krwi we wszystkich grupach z zastosowaniem produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 1,5 mg/dobę w porównaniu z wyjściowymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi.

Tabela 16 Średnie zmniejszenie skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego za pomocą indapamidu/amlodypiny

Dzień obserwacji	Średnie zmniejszenie ciśnienia (95% CI)	
	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]
<b>Wszyscy pacjenci (N = 196)</b>		
15. dzień	16,7 (14,5; 18,9)	10,9 (9,7; 12,1)
30. dnia	24,3 (22,1; 26,5)	13,9 (12,7; 15,1)
45. dnia	28,5 (26,4; 30,6)	15,6 (14,5; 16,7)
<b>Pacjenci z NT niekontrolowanym za pomocą monoterapii (N = 88)</b>		
15. dnia	9,9 (6,6; 13,2)	7,6 (6,0; 9,2)
30. dnia	18,0 (14,9; 21,1)	10,7 (8,9; 12,5)
45. dnia	22,0 (19,3; 24,7)	13,1 (11,3; 14,9)
<b>Pacjenci wcześniej nieleczeni (N = 108)</b>		
15. dnia	22,0 (19,5; 24,5)	13,5 (12,0; 15,0)
30. dnia	29,3 (26,7; 31,9)	16,4 (14,9; 17,9)
45. dnia	33,6 (30,0; 36,2)	17,6 (16,3; 18,9)
<b>Pacjenci z NT 2. Stopnia (N = 115)</b>		
15. dnia	20,6 (18,3; 22,9)	13,6 (12,1; 15,1)
30. dnia	29,4 (26,9; 31,9)	17,0 (15,6; 18,5)
45. dnia	33,1 (30,7; 35,4)	18,4 (17,0; 19,7)
<b>Pacjenci z NT 3. Stopnia (N = 12)</b>		
15. dnia	34,9 (26,4; 43,5)	12,2 (6,2; 18,1)
30. dnia	47,1 (39,5; 54,7)	16,3 (11,9; 20,8)
45. dnia	51,2 (45,1; 57,2)	20,3 (13,7; 26,8)
<b>Pacjenci z NT i cukrzycą (N = 31)</b>		
15. dnia	11,9 (2,1; 21,7)	9,8 (6,1; 13,5)
30. dnia	24,8 (17,5; 32,1)	11,0 (7,1; 14,9)
45. dnia	31,4 (25,3; 37,5)	14,2 (10,7; 17,7)

Po 45 dniach leczenia za pomocą produktu leczniczego indapamid/amlodypina, średnie ciśnienie skurczowe (SBP) zmniejszyło się o 28,5 mm Hg (95%CI: 26,4; 30,6), a rozkurczowe o 15,6 mm Hg (95%CI: 14,5; 16,7). Średnia redukcja skurczowego (SBP) ciśnienia tętniczego w poszczególnych subpopulacjach pacjentów mieściła się w granicy 22 - 51,2 mm Hg, natomiast średnia redukcja rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego w granicy 13,1 - 20,3 mm Hg.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Tabela 17 Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktu złożonego: indapamid/amlodypina

Populacja	Dzień obserwacji	n/N (%)
<b>Odsetek pacjentów z ciśnieniem tętniczym krwi (&lt; 140/90 mm Hg).</b>		
Wszyscy pacjenci (N = 196)	15. dnia	51% (100*/196)
	30. dnia	68% (133*/196)
	45. dnia	85% (166/196)
Pacjenci z NT niekontrolowanym za pomocą monoterapii (N = 88)	15. dnia	59% (52*/88)
	30. dnia	73% (64*/88)
	45. dnia	82% (72/88)
Pacjenci wcześniej nieleczeni (N = 108)	15. dnia	44% (48*/108)
	30. dnia	64% (69*/108)
	45. dnia	87% (94/108)
<b>Stosowanie się do zaleceń leczenia</b>		
Wszyscy pacjenci (N = 196)	45. dnia	99% (194/196)

\*wartości wyliczone przez wnioskodawcę.

Z pośród wszystkich pacjentów leczonych indapamidem/amlodypiną po 45 dniach obserwacji, 85% pacjentów uzyskało ciśnienie kontrolne w wysokości < 140/90 mm Hg. W subpopulacji pacjentów, którzy nie uzyskali wartości kontrolnych (< 140/90 mm Hg) przy użyciu monoterapii leczenie preparatem złożonym indapamid/amlodypina spowodowało uzyskanie wartości kontrolnych u 82% z nich po 45 dniach obserwacji. W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, leczenie złożone za pomocą indapamidu/amlodypiny wpłynęło na uzyskanie wartości kontrolnych u 87% pacjentów. Z pośród wszystkich pacjentów, jedynie dwóch nie stosowało się do zaleceń lekarskich.

Dodatkowy, bardziej szczegółowy punkt końcowy tj: stosunek skurczowego do rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi nie został zaprezentowany w AWA, ponieważ nie wnosił dodatkowych informacji. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego można znaleźć w analizie klinicznej wnioskodawcy.

#### Komparator - FEC: indapamid i amlodypina (Iskenderov 2011, Antonopoulos 2008).

Wnioskodawca zidentyfikował trzy badania kliniczne z randomizacją, gdzie zastosowano terapię skojarzoną indapamidem i amlodypiną.

##### Iskenderov 2011

W badaniu Iskenderov 2011 przedstawiono wyniki dla jednego z ramion badania, dla terapii FEC za pomocą indapamidu i amlodypiny. Wyniki przedstawiono uwzględniając podział na subpopulacje pacjentów:

- *Dipper* - osoby charakteryzujące się prawidłowym spadkiem ciśnienia (o 10—20% w stosunku do wartości dziennych) w godzinach nocnych.
- *Non-dipper* – osoby charakteryzujące się nieprawidłowym spadkiem ciśnienia w godzinach nocnych (< 10%).

Tabela 18 Średnia wartość skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego przed i po leczeniu indapamidem/amlodypiną. Podkreślono wyniki istotne statystycznie

Populacja	Ciśnienie	Średnia wartość ciśnienia ± SE [mm Hg]		MD (95% CI)*	Wartość p <sup>^</sup>
		Wartość początkowa	Wartość końcowa		
<b>Subpopulacja pacjentów <i>dipper</i> (N=19)</b>					
Ciśnienie tętnicze pomiar dobowy	SBP	166,2 ± 4,8	134,6 ± 3,5	31,6 (19,85; 43,35)	<b>p &lt; 0,01</b>
	DBP	97,3 ± 3,2	84,4 ± 2,6	12,9 (4,74; 21,06)	<b>p &lt; 0,01</b>
Nocny spadek ciśnienia	SBP	14,1 ± 0,4	14,9 ± 0,5	-0,8 (-2,07; 0,47)	p > 0,05
	DBP	14,3 ± 0,3	14,2 ± 0,4	0,1 (-0,89; 1,09)	p > 0,05
Poranny wzrost ciśnienia	SBP	42,3 ± 1,4	31,4 ± 1,2	10,9 (7,25; 14,55)	<b>p &lt; 0,01</b>
	DBP	16,2 ± 0,5	12,5 ± 0,4	3,7 (2,43; 4,97)	<b>p &lt; 0,05</b>
Ciśnienie tętnicze pomiar dzienny	SBP	174,0 ± 5,5	140,2 ± 4,1	33,8 (20,23; 47,37)	<b>p &lt; 0,001</b>
	DBP	107,8 ± 3,4	90,7 ± 2,5	17,1 (8,75; 25,45)	<b>p &lt; 0,01</b>
Zmienność	SBP	14,8 ± 0,5	13,3 ± 0,4	1,5 (0,23; 2,77)	<b>p &lt; 0,05</b>

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Populacja	Ciśnienie	Średnia wartość ciśnienia ± SE [mm Hg]		MD (95% CI)*	Wartość p <sup>^</sup>
		Wartość początkowa	Wartość końcowa		
ciśnienia tętniczego pomiar dzienny	DBP	9,1 ± 0,4	8,0 ± 0,3	1,1 (0,11; 2,09)	<b>p &lt; 0,05</b>
Ciśnienie tętnicze pomiar nocny	SBP	148,6 ± 4,4	120,6 ± 3,7	28,0 (16,63; 39,37)	<b>p &lt; 0,01</b>
	DBP	91,2 ± 2,9	78,4 ± 2,4	12,8 (5,35; 20,25)	<b>p &lt; 0,05</b>
Zmienność ciśnienia tętniczego pomiar nocny	SBP	12,5 ± 0,4	10,4 ± 0,3	2,1 (1,11; 3,09)	<b>p &lt; 0,05</b>
	DBP	8,2 ± 0,4	7,7 ± 0,3	0,5 (-0,49; 1,49)	p > 0,05
<b>Subpopulacja pacjentów non-dipper (N=19)</b>					
Ciśnienie tętnicze pomiar dobowy	SBP	167,2 ± 4,8	134,6 ± 3,5	32,6 (20,85; 44,35)	<b>p &lt; 0,01</b>
	DBP	103,4 ± 3,2	89,4 ± 2,3	14,0 (6,20; 21,80)	<b>p &lt; 0,01</b>
Nocny spadek ciśnienia	SBP	9,1 ± 0,3	12,5 ± 0,4	-3,4 (-4,39; -2,41)	<b>p &lt; 0,05</b>
	DBP	8,5 ± 0,3	11,2 ± 0,4	-3,3 (-4,29; -2,31)	<b>p &lt; 0,01</b>
Poranny wzrost ciśnienia	SBP	41,3 ± 1,4	33,4 ± 1,2	7,9 (4,25; 11,55)	<b>p &lt; 0,05</b>
	DBP	14,5 ± 0,4	12,3 ± 0,4	2,2 (1,08; 3,32)	<b>p &lt; 0,05</b>
Ciśnienie tętnicze pomiar dzienny	SBP	173,0 ± 5,5	142,2 ± 3,8	30,8 (17,57; 44,03)	<b>p &lt; 0,001</b>
	DBP	105,8 ± 3,3	90,1 ± 2,9	15,7 (7,01; 24,39)	<b>p &lt; 0,01</b>
Zmienność ciśnienia tętniczego pomiar dzienny	SBP	16,3 ± 0,5	14,2 ± 0,4	2,1 (0,83; 3,37)	<b>p &lt; 0,05</b>
	DBP	11,4 ± 0,4	8,7 ± 0,3	2,7 (1,71; 3,69)	<b>p &lt; 0,05</b>
Ciśnienie tętnicze pomiar nocny	SBP	157,5 ± 4,4	124,6 ± 3,1	32,9 (22,25; 43,55)	<b>p &lt; 0,01</b>
	DBP	98,2 ± 3,0	82,4 ± 2,5	15,8 (8,07; 23,53)	<b>p &lt; 0,01</b>
Zmienność ciśnienia tętniczego pomiar nocny	SBP	14,6 ± 0,4	12,4 ± 0,4	2,2 (1,08; 3,32)	<b>p &lt; 0,05</b>
	DBP	11,2 ± 0,4	9,7 ± 0,3	1,5 (0,51; 2,49)	<b>p &lt; 0,05</b>

\*wartości wyliczone przez wnioskodawcę. ^ wartości z publikacji referencyjnej

W badaniu w populacji *dipper* odnotowano **statystycznie istotną redukcję** skurczowego (SBP) ciśnienia tętniczego krwi w pomiarze dobowym (MD = 31,6 (95%CI: 19,85; 43,35); p < 0,01), dziennym (MD = 33,8 (95%CI: 20,23; 47,37); p < 0,001) oraz nocnym (MD = 28,0 (95%CI: 16,63; 39,37); p < 0,01).

Również w populacji *non-dipper* zaobserwowano **statystycznie istotną redukcję** skurczowego (SBP) ciśnienia tętniczego krwi w pomiarze dobowym (MD = 32,6 (95%CI: 20,85; 44,35); p < 0,01), dziennym (MD = 30,8 (95%CI: 17,57; 44,03); p < 0,001) oraz nocnym (MD = 32,9 (95%CI: 22,25; 43,55); p < 0,01).

Zarówno w grupie *dipper*, jak i *non-dipper* ciśnienie rozkurczowe (DBP) uległo **statystycznie istotnej redukcji** w pomiarze dobowym, dziennym i nocnym.

Dodatkowy, bardziej szczegółowe punkty końcowe takie jak: wyniki badania EKG nie został zaprezentowany w AWA, ponieważ nie wnosił dodatkowych informacji. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego można znaleźć w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 19 Odpowiedź na leczenie

Populacja	N	% pacjentów z ciśnieniem (< 140/90 mm Hg)	Odpowiedź na leczenie
Wszyscy pacjenci	42	82,1%	100%

Z spośród wszystkich pacjentów leczonych lekami indapamid + amlodypina (FEC), 82,1% pacjentów uzyskało ciśnienie kontrolne w wysokości < 140/90 mm Hg, natomiast odpowiedź na leczenie odnotowano u wszystkich pacjentów.

#### Antonopoulos 2008

W badaniu Antonopoulos 2008 porównano skuteczność terapii FEC (indapamid i amlodypina) w porównaniu do monoterapii amlodypiną.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Tabela 20 Wyniki analizy skuteczności indapamid/amlodypina vs amlodypina

Punkt końcowy	Indapamid/amlodypina N = 21 n* (%)	Amlodypina N = 22 n* (%)	RB (95% CI)*	MD	Istotność statystyczna
<b>Uzyskanie odpowiedzi na leczenie</b>					
4. tydzień	5 (25,0)	5 (22,7)	1,05 (0,37; 2,98)	nd	NS
8. tydzień	8 (40,0)	9 (40,9)	0,93 (0,44; 1,94)	nd	NS
<b>Redukcja ciśnienia tętniczego</b>					
SBP	b.d.	b.d.	nd	4,82	<b>IS</b>
DBP	b.d.	b.d.	nd	4,51	<b>IS</b>

\*wartości wyliczone przez wnioskodawcę.

Stwierdzono **brak istotnych statystycznie** różnic w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących wymaganą odpowiedź na leczenie za pomocą terapii skojarzonej (FEC) w porównaniu z amlodypiną stosowaną w monoterapii po 4. i 8. tyg. leczenia.

W 8. tygodniu leczenia zanotowano **istotnie statystycznie większą różnicę** w średniej redukcji ciśnienia skurczowego na korzyść terapii skojarzonej indapamid + amlodypina w stosunku do leczenia amlodypiną (MD = 4,82 mm Hg). Również średnia redukcja ciśnienia rozkurczowego była istotnie statystycznie większa w grupie pacjentów stosujących indapamid + amlodypinę (FEC) w stosunku do leczenia amlodypiną (MD = 4,51 mm Hg).

#### NESTOR 2013

W badaniu NESTOR 2013 porównano skuteczność terapii FEC (indapamid i amlodypina) w porównaniu do monoterapii indapamidem.

Tabela 21 Wyniki analizy skuteczności indapamid/amlodypina vs indapamid

Ciśnienie krwi [mmHg]	Indapamid SR + amlodypina [średnia ± SD (95% CI)]	
	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]
Wartość wstępna	164,4 ± 10,1	95,0 ± 7,3
<b>+ amlodypina 5 mg</b>		
Redukcja*	-20,1 (-22,3; -17,9)	-10,1 (-11,7; -8,5)
Wartość końcowa	143,9 ± 12,6	84,9 ± 8,7
Odsetek pacjentów z <140/90 mm Hg	66%	
<b>+ amlodypina 10 mg</b>		
Redukcja*	-26,1 (-29,6; -22,6)	-12,5 (-15,0; -10,1)
Wartość końcowa	138,3 ± 12,9	82,3 ± 7,8
Odsetek pacjentów z <140/90 mm Hg	86%	

\* p<0,001

Skojarzenie indapamidu z amlodypiną 5 mg związane było z **istotną statystycznie redukcją** (p<0,001) zarówno skurczowego -10,0 (95%CI: -7,5; -4,5), jak i rozkurczowego -6,0 mmHg (95%CI: -12,2; -7,8) ciśnienia krwi w porównaniu do monoterapii indapamidem.

Dodatkowo wykazano **istotną statystycznie** redukcję ciśnienia za pomocą terapii skojarzonej indapamidu z amlodypiną w dawce 5 mg (p<0,001) w odniesieniu do wartości wyjściowych. Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego wyniosła -20,1(95%CI: -22,3; -17,9), a rozkurczowego -10,1 mmHg (95%CI: -11,7; -8,5;). Również terapia skojarzona indapamidu z amlodypiną 10 mg wiązała się z **istotną statystycznie redukcją** ciśnienia skurczowego -26,1 (95%CI: -29,6; -22,6) i rozkurczowego -12,5 mmHg (95%CI: -15,0; -10,1) w porównaniu do wartości wyjściowych.

#### Produkty złożone vs terapia skojarzona (różne leki stosowane w leczeniu NT)

W ramach przeglądu systematycznego, wnioskodawca nie zidentyfikował badań klinicznych porównujących terapię lekiem złożonym indapamid/amlodypina z terapią skojarzoną za pomocą dwóch leków indapamidu i amlodypiny.



we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

W związku z powyższym wnioskodawca przedstawił wyniki badania Gupta 2010 oraz przeprowadził dodatkowe wyszukiwanie (zidentyfikowano 8 nowych publikacji<sup>2</sup>) w celu odnalezienia badań porównujących efektywność kliniczną leków złożonych (ang. FDC *Fixed-Dose Combinations*) z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. FEC *Free-Equivalent Combinations*) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Należy zaznaczyć, że w żadnym z badań wyniki nie odnoszą się do interwencji, jaką jest lek złożony indapamid/amlodypina.

Tabela 22. Charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego Gupta 2010

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																								
<b>Gupta 2010</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak	<b>Cel:</b> Ocena <i>compliance</i> , <i>persistence</i> , kontroli ciśnienia krwi oraz bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leków hipotensyjnych w preparatach złożonych w porównaniu z terapią tymi samymi lekami w oddzielnych preparatach, w leczeniu nadciśnienia.  <b>Synteza wyników:</b> metaanaliza.  <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do lutego/kwietnia 2008.	<b>Populacja:</b> Chorzy z nadciśnieniem.  <b>Interwencja:</b> Leki hipotensyjne w postaci preparatu złożonego.  <b>Komparatory:</b> Składniki preparatu złożonego stosowane oddzielnie, w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym.  <b>Punkty końcowe:</b> <i>compliance/adherence</i> , wytrwałość w terapii ( <i>persistence</i> ), obniżenie ciśnienia krwi, działania niepożądane.  <b>Metodyka:</b> nie zdefiniowano.  <b>Inne:</b> publikacje w j. angielskim	<b>Włączone badania:</b> 15 (5 RCT [1 schemat równoległy, 4 cross-over], 4 n-RCT cross-over, 6 retrospektywnych badań kohortowych).  <b>Kluczowe wyniki:</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Liczba badań (N)</th> <th>OR / MD (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>compliance</i></td> <td>5 (17 999)</td> <td><b>1,21 (1,03; 1,43); p = 0,02</b></td> </tr> <tr> <td><i>persistence</i></td> <td>3 (12 653)</td> <td>1,54 (0,95; 2,49); p &gt; 0,05</td> </tr> <tr> <td><i>compliance /persistence</i></td> <td>6 (30 295)</td> <td><b>1,29 (1,11; 1,50); p &lt; 0,05</b></td> </tr> <tr> <td>redukcja SBP</td> <td>9 (1 671)</td> <td>4,1 (-9,8; 1,5); p = 0,15</td> </tr> <tr> <td>redukcja DBP</td> <td>9 (1 671)</td> <td>3,1 (-7,1; 0,9); p = 0,13</td> </tr> <tr> <td>normalizacja ciśnienia krwi</td> <td>3 (653)</td> <td>1,30 (0,98; 1,71); p = 0,07</td> </tr> <tr> <td>zdarzenia niepożądane</td> <td>5 (1 775)</td> <td>0,80 (0,58; 1,11); p &gt; 0,05</td> </tr> </tbody> </table> <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Leki hipotensyjne w postaci preparatów złożonych mają istotny wpływ na poprawę <i>compliance</i> oraz wykazują korzystne tendencje we wpływie na ciśnieniu krwi i działania niepożądane.	Parametr	Liczba badań (N)	OR / MD (95% CI)	<i>compliance</i>	5 (17 999)	<b>1,21 (1,03; 1,43); p = 0,02</b>	<i>persistence</i>	3 (12 653)	1,54 (0,95; 2,49); p > 0,05	<i>compliance /persistence</i>	6 (30 295)	<b>1,29 (1,11; 1,50); p &lt; 0,05</b>	redukcja SBP	9 (1 671)	4,1 (-9,8; 1,5); p = 0,15	redukcja DBP	9 (1 671)	3,1 (-7,1; 0,9); p = 0,13	normalizacja ciśnienia krwi	3 (653)	1,30 (0,98; 1,71); p = 0,07	zdarzenia niepożądane	5 (1 775)	0,80 (0,58; 1,11); p > 0,05
Parametr	Liczba badań (N)	OR / MD (95% CI)																									
<i>compliance</i>	5 (17 999)	<b>1,21 (1,03; 1,43); p = 0,02</b>																									
<i>persistence</i>	3 (12 653)	1,54 (0,95; 2,49); p > 0,05																									
<i>compliance /persistence</i>	6 (30 295)	<b>1,29 (1,11; 1,50); p &lt; 0,05</b>																									
redukcja SBP	9 (1 671)	4,1 (-9,8; 1,5); p = 0,15																									
redukcja DBP	9 (1 671)	3,1 (-7,1; 0,9); p = 0,13																									
normalizacja ciśnienia krwi	3 (653)	1,30 (0,98; 1,71); p = 0,07																									
zdarzenia niepożądane	5 (1 775)	0,80 (0,58; 1,11); p > 0,05																									

W związku z faktem, że badania nie dotyczą wnioskowanej interwencji, a jedynie ogólnie leków na nadciśnienie w postaci złożonej, w AWA uwzględniono jedynie punkty końcowe, które wnioskodawca wykorzystał w ramach dodatkowego wariantu analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. Dodatkowym wariantem było założenie występowania dodatkowego efektu zdrowotnego terapii lekiem złożonym indapamid/amlodypina w stosunku do terapii skojarzonej indapamidem i amlodypiną w takich samych dawkach.

Tabela 23. Porównanie stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance/adherence*) pomiędzy FDC, a FEC.

Badania	Leki złożone (ang. FDC <i>Fixed-Dose Combinations</i> )	Terapia skojarzona (ang. FEC <i>Free-Equivalent Combinations</i> )	OR (95% CI)	Wartość p	
Z przeglądu Gupta 2010	<b>Schweizer 2007</b>	walsartan 160 mg + HCTZ 25 mg	kandesartan 32 mg, HCTZ 25 mg	1,08 (0,75; 1,54)	> 0,05**
	<b>Asplund 1984</b>	pindolol 10 mg + klopamid 5 mg	pindolol 10 mg, klopamid 5 mg	1,74 (0,96; 3,15)	> 0,05**
	<b>Taylor 2003</b>	amlodypina bezylanu + chlorowodorek benazeprylu	DHP CCB, ACEI	1,09 (0,80; 1,51)	> 0,05**
	<b>Gerbino 2004</b>	amlodypina bezylanu + chlorowodorek benazeprylu	DHP CCB, ACEI	1,28 (0,93; 1,75)	> 0,05**
	<b>Dickson 2008a</b>	amlodypina bezylanu + chlorowodorek benazeprylu	DHP CCB, ACEI	1,29 (0,89; 1,89)	> 0,05**

<sup>2</sup> Brixner 2008, Dickson 2008b, Hess 2008, Shaya 2009, Yang 2010, Zeng 2010, Ferrario 2013, Bronsert 2013

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Badania	Leki złożone (ang. FDC Fixed-Dose Combinations)	Terapia skojarzona (ang. FEC Free-Equivalent Combinations)	OR (95% CI)	Wartość p	
Dodatkowe	Dickson 2008b	amlodypina bezylanu + chlorowodorek benazeprylu	DHP CCB, ACEI	1,53 (1,29; 1,80)*	< 0,05
	Brixner 2008	walsartan + HCTZ	walsartan, HCTZ	1,46 (1,19; 1,78)*	< 0,001
	Hess 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>ARB + HCTZ,</li> <li>ACEI + HCTZ,</li> <li>ACEI + CCB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ARB, HCTZ;</li> <li>ACEI, HCTZ;</li> <li>ACEI, CCB</li> </ul>	2,79 (2,60; 3,00)*	< 0,001
	Shaya 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACEI + HCTZ,</li> <li>ACEI + CCB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACEI, HCTZ;</li> <li>ACEI, CCB</li> </ul>	1,61 (1,07; 2,42)*	0,02
	Yang 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>ARB + CCB,</li> <li>ARB + HCTZ,</li> <li>ACEI + HCTZ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ARB, CCB;</li> <li>ARB, HCTZ;</li> <li>ACEI, HCTZ</li> </ul>	1,69 (1,67; 1,71)*	< 0,05**
	Zeng 2010	ARB + CCB	ARB, CCB	1,90 (1,75; 2,08)	< 0,001
	Ferrario 2013	amlodypina + olmesartan	amlodypina, ARB	3,26 (2,79; 3,81)*	< 0,001
<b>Metaanaliza</b>			<b>1,68 (1,41; 2,00)*</b>	<b>&lt; 0,001*</b>	

\*wartości wyliczone przez wnioskodawcę. \*\* wartości określone przez wnioskodawcę na podstawie przedziału ufności parametru OR.

Wnioskodawca przeprowadził metaanalizę na podstawie 5 badań (non-RCT) z przeglądu Gupta 2010 oraz 7 badań retrospektywnych odnalezionych w ramach dodatkowego wyszukiwania, w których możliwe było wyliczenie ilorazu szans (ang. OR *odds ratio*) dla porównania FDC z FEC odnośnie do stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (ang. *compliance/adherence*).

Wyniki metaanalizy wskazują, że **istotnie statystycznie większy** odsetek pacjentów (OR = 1,68 [95%CI: 1,41; 2,00]; p < 0,001) przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) stosował się do zaleceń leczenia w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w ramach terapii skojarzonej.

Tabela 24. Różnica w średniej redukcji skurczowego (SBP) ciśnienia tętniczego pomiędzy FDC, a FEC.

Badania	Leki złożone (ang. FDC Fixed-Dose Combinations)	Terapia skojarzona (ang. FEC Free-Equivalent Combinations)	MD (95% CI)	Wartość p	
Badania non-RCT (z przeglądu Gupta 2010)	Forrest 1980	chlorowodorek oksprenololu 160,0 mg + cyclopentiazid 0,25 mg	diuretyk, β-bloker	-12,0 (-13,8; -10,2)	< 0,05**
	Bengtsson 1979	oksprenolol 80 mg + chlortalidon 10 mg	diuretyk, β-bloker	-2,0 (-14,9; 10,9)	> 0,05**
	Ebbutt 1979	oksprenolol 160 mg + cyklopentiazid 0,25 mg	oksprenolol, cyklopentiazid	-10,0 (-20,6; 0,6)	> 0,05**
	Schweizer 2007	walsartan 160 mg + HCTZ 25 mg	kandesartan 32 mg, HCTZ 25 mg	0,2 (-2,7; 3,1)	> 0,05**
<b>Metaanaliza (non-RCT)</b>			<b>-6,1 (-14,7; 2,6)</b>	<b>&gt; 0,05**</b>	
Badania RCT (z przeglądu Gupta 2010)	Nissinen 1980	atenolol 100 mg + chlortalidon 25 mg	atenolol 100 mg, chlortalidon 25 mg	-0,4 (-5,9; 5,1)	> 0,05**
	Asplund 1984	pindolol 10 mg + klopamid 5 mg	pindolol 10 mg, klopamid 5 mg	1,7 (-2,4; 5,8)	> 0,05**
	Solomon 1980	bendrofluazyd 2,5 mg + propranolol 80,0 mg	bendrofluazyd 2,5 mg, propranolol 80,0 mg	1,9 (-13,7; 17,5)	> 0,05**
	Olvera 1991	lizynopryl 20,0 mg + tiazyd 12,5 mg	lizynopryl 20,0 mg, tiazyd 12,5 mg	2,0 (-13,7; 17,7)	> 0,05**
	Mancia 2004	kandesartan cyleksetylu 16,0 mg + HCTZ 12,5 mg	kandesartan cyleksetylu 16,0 mg, HCTZ 12,5 mg	-14,7 (-22,8; -6,6)	< 0,05**
<b>Metaanaliza (RCT)</b>			<b>-2,4 (-8,8; 4,0)</b>	<b>&gt; 0,05**</b>	
<b>Metaanaliza (RCT i non-RCT)</b>			<b>-4,1 (-9,8; 1,5)</b>	<b>&gt; 0,05**</b>	

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Badania		Leki złożone (ang. FDC Fixed-Dose Combinations)	Terapia skojarzona (ang. FEC Free-Equivalent Combinations)	MD (95% CI)	Wartość p
Retrospektywne kohortowe (dodatkowe)	Bronsert 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACEI + tiazyd,</li> <li>• ARB + tiazyd,</li> <li>• ACEI + CCB,</li> <li>• ACEI + β-bloker,</li> <li>• β-bloker + tiazyd,</li> <li>• CCB + tiazyd,</li> <li>• ARB + CCB,</li> <li>• β-bloker + CCB,</li> <li>• ARB + β-bloker,</li> <li>• ACEI + ARB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACEI, tiazyd;</li> <li>• ARB, tiazyd;</li> <li>• ACEI, CCB;</li> <li>• ACEI, β-bloker;</li> <li>• β-bloker, tiazyd;</li> <li>• CCB, tiazyd;</li> <li>• ARB, CCB;</li> <li>• β-bloker, CCB;</li> <li>• ARB, β-bloker;</li> <li>• ACEI, ARB</li> </ul>	-5,3 (-6,5; -4,1)*	<b>&lt; 0,05*</b>

\* wartości obliczone przez wnioskodawcę. \*\* wartości wyliczone przez wnioskodawcę na podstawie przedziału ufności parametru MD.

Wnioskodawca przedstawił metaanalizę dla punktu końcowego jakim jest, różnica w średniej redukcji skurczowego (SBP) ciśnienia tętniczego pomiędzy FDC, a FEC, na podstawie 4 badań bez randomizacji oraz 5 badań RCT z przeglądu Gupta 2010. Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki retrospektywnego badania Bronsert 2013 dotyczące tego punktu końcowego.

Metaanaliza przeprowadzona na podstawie badań klinicznych (RCT i bez randomizacji) wykazała **brak istotnych statystycznie** różnic (MD = -4,1 [95%CI: -9,8; 1,5]; p > 0,05) między grupą pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) w porównaniu do grupy chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej w zakresie redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych. Podobnie **nie wykazano istotnie statystycznej** różnicy, gdy wyniki analizowano oddzielnie dla badań bez randomizacji (MD = -6,1 [95%CI: -14,7; 2,6]; p > 0,05) oraz dla badań RCT (MD = -2,4 (-8,8; 4,0); p > 0,05).

Jedynie w retrospektywnym badaniu kohortowym Bronsert 2013 pacjenci przyjmujący złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, uzyskali **istotnie statystycznie większą** (MD = -5,3 (95%CI: -6,5; -4,1); p<0,05) redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Tertens-AM (stan na 05.2014)

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Tertens-AM (indapamid/amlodypina) podawane są działania niepożądane każdej z substancji oddzielnie.

Na podstawie ChPL, działaniami niepożądanymi indapamidu, które występują często (≥ 1/100 do < 1/10) są:

- wysypki grudkowo-plamkowe,
- hipokaliemia (podczas badań klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 10% pacjentów i (< 3,2 mmol/l) u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodni leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l).

Działaniami niepożądanymi amlodypiny, które występują często (≥ 1/100 do < 1/10) są:

- senność (zwłaszcza na początku leczenia),
- zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego (zwłaszcza na początku leczenia),
- ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia),
- kołatanie serca,
- zaczerwienienie twarzy,
- ból brzucha,
- nudności,
- obrzęk kostek,
- obrzęk,
- zmęczenie.

#### Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wnioskodawca do analizy bezpieczeństwa włączył te same badania, które uwzględnił analizując skuteczność indapamidu/amlodypiny, a więc:

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Jedno badanie bez grupy kontrolnej dla wnioskowanej interwencji (EFFICIENT 2014). Ponadto 3 badania z randomizacją (NESTOR 2013, Iskenderov 2011, Antonopoulos 2008), gdzie w jednym z ramion stosowano komparator, czyli terapię skojarzoną (FEC).

W badaniu EFFICIENT 2014 działania niepożądane odnotowano u 3 pacjentów: u 2 chorych (1%), wystąpiły zawroty głowy, przez co zrezygnowali z udziału w badaniu, 1 chory (< 1%) odczuwał osłabienie, ale ukończył badanie. Nie odnotowano innych zdarzeń niepożądanych, w szczególności obrzęków stóp i kostek.

**Tabela 25. Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych względem wartości wstępnych po zastosowaniu indapamidu/amlodypiny (podkreślono wyniki istotne statystycznie).**

Parametr	Średnia zmiana	Wartość p
Stężenie glukozy na czczo [mg/dL]	-2,8	0,096
Stężenie sodu w osoczu [mEq/L]	-0,08	0,94
Stężenie potasu w osoczu [mEq/L]	-0,08	0,68
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dL]	1,2	0,58
Stężenie frakcji HDL cholesterolu [mg/dL]	0,39	0,74
Stężenie frakcji LDL cholesterolu [mg/dL]	1,6	0,43
Stężenie trójglicerydów [mg/dL]	7,3	<b>0,03</b>
Stężenie kreatyniny w osoczu [mg/dL]	brak zmian	0,89

Po upływie 45 dni leczenia z zastosowaniem produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina nie doszło do statystycznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych względem wartości wstępnych, z wyjątkiem istotnego statystycznie wzrostu stężenia trójglicerydów (średnia zmiana = 7,3; p = 0,03).

W badaniu Antonopoulos, 2008 indapamid/amlodypina uznano za dobrze tolerowany. Nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych lub reakcji alergicznych podczas 8-tygodniowego okresu leczenia indapamidem/amlodypiną. Ponadto, nie wystąpiły istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań krwi oraz badań biochemicznych.

W badaniu Iskenderov 2011 podano informację, że nie odnotowano żadnej rezygnacji z udziału w badaniu z powodu występowania działań niepożądanych.

W badaniu NESTOR 2013 leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów, tylko 5 chorych zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu występowania działań niepożądanych.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W dniu 25.07.2014 r. przeprowadzono przeszukanie stron URPL, EMA i FDA w wyniku którego nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego Tertens-AM. Na stronie FDA zidentyfikowano natomiast komunikaty dot. środków ostrożności dla amlodypiny (styczeń 2013) i indapamidu (wrzesień 2009) stosowanych w monoterapii. W przypadku amlodypiny zwrócono uwagę na interakcje z cyklosporyną, bowiem prospektywne badania przeprowadzone u osób po przeszczepie nerki wykazały średnio 40 % wzrost poziomu cyklosporyny przy jednoczesnym stosowaniu amlodypiny. Z kolei w przypadku indapamidu FDA informuje o ciężkich przypadkach hiponatremii towarzyszących hipokaliemii, odnotowywanych u starszych kobiet, które stosowały indapamid w zalecanych dawkach<sup>3</sup>.

Wnioskodawca powołuje się dodatkowo na odpracowania wtórne dotyczące bezpieczeństwa. W Raporcie eHealthMe 2014 analizowano działania niepożądane odnotowane u 776 pacjentów (w okresie od 1997 roku do 13 lipca 2014 roku), którzy przyjmowali amlodypinę bezylanu i indapamid w ramach terapii nadciśnienia tętniczego krwi. W przeglądzie uwzględniono raporty FDA oraz inne doniesienia. Amlodypinę bezylanu stosowało około 18 987 pacjentów, a indapamid około 6 505 chorych. Najczęściej odnotowywane działania niepożądane w trakcie stosowania amlodypiny bezylanu i indapamidu to: zmęczenie (n = 131), duszności (n = 97), hiponatremia (n = 88), hipokaliemia (n = 74), ból w klatce piersiowej (n = 57), nudności (n = 50), obrzęk obwodowy (n = 48), spadek masy ciała (n = 34), odwodnienie (n = 33), złe samopoczucie (n = 32). Przy

<sup>3</sup> <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm204020.htm> [stan na: 25.07.2014 r.]  
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm186435.htm> [stan na: 25.07.2014 r.]

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

długotrwałym stosowaniu amlodypiny bezylanu i indapamidu najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: hiponatremia (n = 10), ostrą niewydolność nerek (n = 9), hipokalemia – 8 raportów, rabdomioliza (n = 8) i zadyszka (n = 7).

Ponadto Wnioskodawca odnosi się do przeglądu Griffin 2012, którego celem było określenie takiej interwencji w leczeniu nadciśnienia tętniczego, która będzie najbardziej korzystna w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia schorzeń nerek (nefroprotekcjna). Stwierdzono, że blokery kanałów wapniowych wykazują nefroprotekcyjne działanie w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensyny lub inhibitorami konwertazy angiotensyny, natomiast w monoterapii, zwłaszcza leki starszej generacji, mogą zaburzać czynność nerek. Indapamid, jako jedyny diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny nie wykazuje negatywnego wpływu na nerki.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego. Weryfikację po stronie Agencji przeprowadzono w dniu 10 lipca 2014 r. z wykorzystaniem trzech głównych baz informacji medycznej (PubMed, EMBASE, Cochrane) oraz niesystematycznego przeszukiwania stron internetowych instytucji zajmujących się HTA. W wyniku przeglądu wykonanego przez Agencję również nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Tertens-AM w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

#### Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimalisation analysis*),

Analiza użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*), przy uwzględnieniu różnicy w efektach zdrowotnych powodowanych wyższym *compliance* pacjentów stosujących preparat złożony.

#### Porównywane interwencje

Tertens-AM (FDC) vs amlodypina i indapamid w ramach terapii skojarzonej (FEC).

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

#### Horyzont czasowy

CUA - horyzont dożywności (110 lat). Techniczny horyzont czasowy dla kohorty pacjentów w wieku 59,7 lat wynosił 50 lat (95%CI: 5; 125), w sytuacji gdy > 99,9% pacjentów z analizowanej populacji zmarło.

CMA -

#### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

#### Koszty

W CUA uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne istotne z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjentów, do których należą:

- koszty farmakoterapii hipotensyjnej,
- koszty monitorowania,
- koszt leczenia zdarzeń klinicznych, będących skutkiem podwyższonego ciśnienia tętniczego.

W CMA uwzględniono jedynie koszty farmakoterapii.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

## Efekty kliniczne

Efektem klinicznym jest wartość SBP, na którą wpływa stopień stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego (ang. *compliance*). Następnie, modelując wyniki, skorelowano wysokość SBP z występowaniem udaru lub przemijającego ataku niedokrwiennego (TIA), oraz innymi zdarzeniami związanymi z chorobami układu krążenia.

## Kluczowe założenia analizy

- Tertens-AM zostanie umieszczony w oddzielnej grupie limitowej z odpłatnością świadczeniobiorcy na poziomie 30% limitu refundacyjnego. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym Tertens-AM jest kwalifikowany do grupy limitowej 36.0 (Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe).
- Jako jedyny czynnik predykcyjny występowania zdarzeń klinicznych wykorzystano SBP. Przyjęto, że wartości SBP  $\leq 140$  mmHg (lub 150 mmHg w zależności od wieku pacjenta) będą uznawane za zadowalającą kontrolę nadciśnienia tętniczego. Założono, że ocena zastosowania kolejnego rzutu leczenia zostanie przeprowadzona po [redacted].
- Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy wyodrębnionymi stanami zdrowia (patrz: Tabela na następnej stronie - opis stanów zdrowia uwzględnionych w modelu) określono na podstawie wartości prawdopodobieństwa z badania Anderson 1991, gdzie populację stanowiły osoby bez chorób układu krążenia w wywiadzie, oraz na podstawie tablic trwania życia GUS. Ponadto, posługując się modyfikatorami dostosowywano wartości ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych do populacji pacjentów z chorobami układu krążenia. Wartości modyfikatorów ustalano na podstawie wartości RR, OR oraz HR z badań oceniających wpływ chorób sercowo-naczyniowych na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych związanych ze stosowaniem porównywanych interwencji.

## Model

W analizie wnioskodawcy został wykorzystany zaadaptowany do warunków polskich standardowy model Markowa (zamknięty, kohortowy). Przeprowadzono modelowanie deterministyczne z długością cyklu wynoszącą 1 miesiąc (pierwszych 300 cykli) oraz 1 rok (następne cykle do końca horyzontu czasowego analizy). Model został zbudowany w programie MS Excel 2007 i zawiera elementy stworzone w VBA. Poniżej przedstawiono schemat modelu:



Rysunek 1. Struktura modelu

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Tabela 26. Opis stanów zdrowia uwzględnionych w modelu

Stan	Opis stanu
NT	Stan skupiający pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, poddawanych jednemu z porównywanych schematów leczenia bez uwzględnionych zdarzeń klinicznych.
Stroke	Stan skupiający pacjentów bez zdarzeń sercowo-naczyniowych, u których wystąpił udar lub TIA.
CVD (excl. stroke)	Stan skupiający pacjentów bez udaru, u których wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe inne niż udar lub TIA.
Post Stroke	Stan skupiający pacjentów bez innych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale po udarze lub TIA.
Post CVD (excl. stroke)	Stan skupiający pacjentów bez udaru, ale po zdarzeniu sercowo-naczyniowym innym niż udar i TIA.
Stroke - post CVD	Stan skupiający pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, u których wystąpił udar lub TIA.
CVD - post Stroke	Stan skupiający pacjentów z udarem lub innym zdarzeniem sercowo-naczyniowym, innymi niż udar i TIA.
Post CVD (incl. stroke)	Stan skupiający pacjentów z udarem i innym zdarzeniem sercowo-naczyniowym w wywiadzie.
Death	Stan skupiający pacjentów zmarłych niezależnie od powodu.

CVD (ang. *cardiovascular disease*) choroby układu krążenia; TIA (ang. *transient ischemic attack*) przemijający atak niedokrwienny

### Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

W tabelach poniżej zestawiono kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

Tabela 27. Efekty kliniczne

Parametr		Wartość	Źródło	
Średnie SBP po duoterapii [ mm Hg]		134,60	Iskenderov 2011	
Redukcja SBP po zastosowaniu produktu złożonego w miejsce leczenia skojarzonego [ mm Hg]		-4,10	AKL (Metaanaliza badań RCT i non-RCT)	
Zmiana wysokości redukcji SBP po zastosowaniu kolejnego rzutu [ mm Hg]		-8,74	Oparil 2009, Calhoun 2009	
Cel terapeutyczny SBP [ mm Hg]	Wiek <60 r.ż.	140,00	Ankieta wśród ekspertów klinicznych	
	Wiek ≥60 r.ż.	150,00		
Miesiąc oceny konieczności zastosowania kolejnego rzutu (95%CI)			Ankieta wśród ekspertów klinicznych	
Compliance	Wariant 1	FDC	63,3%	AKL
		FEC	57,6%	
	Wariant 2 (podstawowy) (95%CI)	FDC	64,8% (58,6; 72,8)	Agregacja wyników badań Yang 2010, Dickson 2008, Ferrario 2013
		FEC	47,8% (34,0; 61,3)	

Tabela 28. Prawdopodobieństwa wystąpienia i użyteczności zdarzeń sercowo-naczyniowych

Prawdopodobieństwa (95%CI)		
Udaru po innym CVD	1,55 (1,17; 2,07)	Matheny 2011, D'Agostino 1994
Innego CVD po udarze	1,00 (1,00; 1,00)	Matheny 2011, Howard 1994
Innego CVD po innym CVD	1,30 (1,10; 1,60)	Matheny 2011, Morrow 2000, Morrow 2011
Udaru po udarze	2,04 (0,52; 8,02)	Matheny 2011, Altman 2011
Użyteczności (95%CI)		
Spadek jakości życia związany z NT i jego leczenia	0,02 (0,00; 0,05)	Sullivan 2008

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Jakość życia pacjentów z udarem	0,70 (0,67; 0,73)	Lunde 2012
Jakość życia pacjentów z OZW	0,73 (0,69; 0,76)	De Smedt 2013
Jakość życia pacjentów z chorobą tętnic obwodowych	0,73 (0,69; 0,76)	
Jakość życia pacjentów z CHF	0,73 (0,69; 0,76)	

Tabela 29. Koszt farmakoterapii oraz kształt rynku

Parametr	Wielkość opakowania		Źródło
	1,5 + 5 mg	1,5 +10 mg	
CZN Tertens-AM [zł]			Wniosek refundacyjny
Kształt rynku sprzedaży opakowań produktu złożonego Tertens-AM			Ankieta wśród ekspertów klinicznych

Tabela 30. Koszt leczenia uwzględnionych zdarzeń klinicznych i koszt monitorowania (w opinii ankietowanych ekspertów).

Parametr	Perspektywa	
	NFZ	Pacjent
Koszt leczenia udaru [zł]		
Miesięczny koszt leczenia przewlekłego po udarze [zł]		
Koszt leczenia OZW [zł]		
Miesięczny koszt leczenia przewlekłego po OZW [zł]		
Koszt leczenia dławicy piersiowej lub choroby tętnic obwodowych [zł]		
Miesięczny koszt leczenia przewlekłego po dławicy piersiowej lub chorobie tętnic obwodowych [zł]		
Koszt leczenia zastoinowej niewydolności serca [zł]		
Miesięczny koszt leczenia przewlekłego po zastoinowej niewydolności serca [zł]		
Miesięczny koszt monitorowania pacjenta [zł]		

#### Ograniczenia według wnioskodawcy:

- brak bezpośrednich dowodów naukowych pozwalających wykazać przewagę kliniczną stosowania produktu Tertens-AM nad stosowaniem jego składników (brak badań klinicznych pozwalających na porównanie interwencji przy uwzględnieniu istotnych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy aspektów, w tym zjawiska stopnia stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię – w opracowaniu uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego dotyczące produktów złożonych niezależnie od ich składu),
- brak możliwości bezpośredniego określenia wpływu porównywanych technologii lekowych na istotne klinicznie punkty końcowe, w tym ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia lub zgonów z powodów związanych z wysokim ciśnieniem tętniczym – w opracowaniu wykorzystano algorytmy konwersji SBP na istotne klinicznie punkty końcowe zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego w warunkach amerykańskich (Anderson 1991),
- ograniczenia związane z uwzględnionymi parametrami oceny jakości życia – brak badań w warunkach polskich umożliwiających określenie wpływu wszystkich stanów klinicznych rozpatrywanych w niniejszej analizie (brak badania analogicznego do Zygmontowicz 2012 w ramach którego metoda pomiaru umożliwiłaby implementację wyników do analizy ekonomicznej),
- ograniczenia związane z małą liczbą respondentów badania kwestionariuszowego wykorzystanego przy ocenie zużycia zasobów (ograniczenia nie mające istotnego wpływu na wyniki ze względu na wysoką zbieżność otrzymanych odpowiedzi i zadowalające wyniki walidacji otrzymanych wyników dokonanej na podstawie opublikowanych danych).



we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

### Ograniczenia według AOTM:

Założenie dotyczące różnicy w efektach zdrowotnych pomiędzy terapią lekiem złożonym Tertens-AM oraz terapią skojarzoną indapamidem i amlodypiną, przyjęte na potrzebę przeprowadzenia CUA, nie zostało podparte bezpośrednimi dowodami naukowymi na temat przewagi Tertens-AM, a jedynie dowodami dotyczącymi innych terapii hipotensyjnych.

Ocena zmian SBP została przeprowadzona na podstawie metaanalizy badań eksperymentalnych RCT oraz non-RCT (Gupta 2010), w których oceniano inne niż indapamid i amlodypina, połączenia leków hipotensyjnych. Co więcej, w żadnym z badań włączonych do w/w metaanalizy nie było oceniane połączenie diuretyku tiazydopodobnego z antagonistą kanału wapniowego, a uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie. Porównanie opłacalności obydwu interwencji opiera się na założeniu, że stosowanie produktu złożonego wiąże się z wyższym *compliance* niż stosowanie terapii skojarzonej, co potencjalnie przełoży się na różnice w wartościach SBP uzyskiwanych w obydwu grupach.

Na podstawie badania Iskenderov 2011, oceniającego skuteczność duoterapii indapamidem oraz antagonistami kanałów wapniowych, przyjęto wartość SBP dla pacjentów w grupie terapii skojarzonej. Wartość SBP w grupie pacjentów stosujących terapię złożoną Tertens-AM stanowi różnica wartości z badania Iskenderov 2011 oraz Gupta 2010. Następnie, wartości zmiany SBP przekonwertowano na prawdopodobieństwo wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Największe zastrzeżenia budzi fakt, że różnicę w wartości zmiany SBP wyznaczano na podstawie badań z inną interwencją, niż badana. Na podstawie tych wartości przyjmowano wartość SBP w grupie terapii skojarzonej, przez co oszacowania wysokości SBP w grupie Tertens-AM mogą być obarczone błędem, a co za tym idzie, również oszacowania dotyczące występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów mogą być błędne. W związku z powyższym, jako wariant podstawowy zdecydowano się przedstawić wyniki CMA. Natomiast, wyniki CUA zostały uwzględnione, jako wariant dodatkowy analizy.

### Uwagi AOTM:

1. Wejście w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnego od dnia 1 lipca 2014 r., wiąże się z następującymi zmianami względem wykorzystanego przez wnioskodawcę wykazu z dnia 23 kwietnia 2014: zmiana urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Indapamid SR (1,5 mg, 30 tabl.) oraz Sympamid SR (1,5 mg, 30 tabl.) wprowadzenie na listę refundacyjnych 2 odpowiedników dla amlodipiny, tj. Amlodipine Aurobindo (5mg, 30 tabl.; 10 mg, 30 tabl.). Omówione zmiany nie powinny wpływać na wyniki analizy z uwagi na znikomy udział w rynku oraz stosunkowo niewielkie zmiany cen w/w produktów leczniczych. Zmiany te nie są podstawą do przeprowadzenia obliczeń własnych.
2. Oszacowania dotyczące wysokości cen leków oraz limitów refundacyjnych przeprowadzono z wykorzystaniem wartości PDD (tabl./dzień) w miejsce DDD. Zgodnie z art. 15 ust. 14 Ustawy refundacyjnej, w przypadku, gdy DDD jest niższe od PDD podstawa limitu może być wyznaczona na podstawie PDD. W analizowanej sytuacji wartość DDD dla indapamidu wynosi 2,5 mg i jest wyższa od wartości PDD wynoszącej 1,5 mg. W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń własnych z wykorzystaniem w oszacowaniach wartości DDD.

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komparator dla ocenianego produktu leczniczego stanowi aktualna praktyka kliniczna w populacji zdefiniowanej we wniosku, technologia ta będzie zastępowana przez Tertens-AM.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 12 kwietnia w sprawie wymagań minimalnych, przeprowadzono analizę użyteczności-kosztów. Dodatkowo z uwagi na brak możliwości bezpośredniego porównania skuteczności Tertens-AM z amlodypiną oraz indapamidem, stosowanych w terapii skojarzonej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	W przeglądzie systematycznym, wykonanym w ramach AKL, nie odnaleziono badań RCT oceniających skuteczność – hipoteza <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i> - Tertens-AM w porównaniu z technologią stanowiącą obecną praktykę kliniczną w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym zachodzą okoliczności art. 13 Ustawy refundacyjnej.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	W CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Horyzont techniczny, w którym modelowano wyniki (50 lat), biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów (59,7 lat) w momencie wejścia do modelu, należy uznać za prawidłowy. Skrócenie horyzontu czasowego analizy nie wpływa w istotny sposób na wyniki. Natomiast, w CMA długość horyzontu czasowego ustalano na [ ] lat. Wartość ta jest średnim czasem stosowania ocenianej interwencji w populacji docelowej, wyznaczonym na podstawie opinii ekspertów. Ponieważ w CMA nie były uwzględniane różnice w efektach zdrowotnych, a na koszty interwencji w tym wypadku składają się wyłącznie koszty leków stanowiących porównywane interwencje, to długość horyzontu czasowego należy uznać za prawidłową.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Uwzględniono wszystkie koszty różnicujące z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Z uwagi na brak danych z badań klinicznych, pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie bezpieczeństwa ocenianych interwencji, przyjęto założenie o braku różnic. W związku z tym nie analizowano kosztów leczenia działań niepożądanych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Szczegółowo przedstawione w uwagach i ograniczeniach Agencji.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w Agencji polegającą na sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu; sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Excel z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy; sprawdzeniu czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem finansowania; sprawdzenie czy wartości wejściowe są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie stwierdzono błędów wskazujących na nielogiczną konstrukcję modelu, testowanie wartości zerowych dla CZN zwracało spójne wartości. Nie stwierdzono również błędów w założeniach dotyczących sposobu i poziomu finansowania świadczeń. Wartości wprowadzone do modelu są zgodne z wartościami opisanymi w wersji papierowej analizy.

## 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

#### Wyniki CMA

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że koszty stosowania Tertens-AM (FDC) są niższe niż koszty stosowania terapii skojarzonej indapamidem oraz amlodypiną (FEC), zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej. Koszt inkrementalny z perspektywy płatnika publicznego wynosił -29,04 zł, a z perspektywy wspólnej -210,26 zł.

Tabela 32. Wyniki CMA wnioskodawcy (nowa, osobna grupa limitowa dla Tertens-AM)

Tertens-AM (FDC)	IND + AML (FEC)	Koszt inkrementalny
<b>Perspektywa NFZ</b>		
545,56	574,60	-29,04
<b>Perspektywa wspólna</b>		
839,43	1 049,69	-210,26

Z uwagi na przedstawione ograniczenia dla założeń CUA dotyczących skuteczności Tertens-AM względem komparatora, tj. założenia, że wyższy *compliance* technologii ocenianej potencjalnie przełoży się na wyższą skuteczność Tertens-AM, oraz wynikającej z tego niskiej wiarygodności wyników tejże analizy, CMA należy traktować jako wariant podstawowy.

#### Wyniki CUA

Koszty całkowite terapii złożonej Tertens-AM z perspektywy płatnika są nieznacznie wyższe od kosztów terapii skojarzonej, a z perspektywy wspólnej nieznacznie niższe. Wartość QALY, w horyzoncie dożywotnim, dla terapii złożonej Tertens-AM jest zbliżona do wartości QALY uzyskiwanej przez pacjentów na terapii skojarzonej indapamidem i amlodypiną. Z perspektywy płatnika publicznego ICUR dla porównania Tertens-AM z terapią skojarzoną wynosi 6 791 zł/QALY. Natomiast, z perspektywy wspólnej Tertens-AM jest terapią dominującą.

Tabela 33. Zestawienie kosztów dla porównania terapii złożonej Tertens-AM z terapią skojarzoną IND + AML, w dożywotnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Tertens-AM (FDC)	IND + AML (FEC)	Tertens-AM (FDC)	IND + AML (FEC)
Koszt leków [zł]	1 279,03	993,24	1 967,97	1 814,47
Koszt leków z kolejnego rzutu [zł]	175,47	164,94	290,97	273,50
Koszt opieki nad pacjentem [zł]	8 641,26	8 679,90	12 924,37	12 990,62
Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych [zł]	1 055,87	1 172,24	1 055,87	1 172,24
<b>ŁĄCZNIE [zł]</b>	<b>11 151,63</b>	<b>11 010,32</b>	<b>16 239,18</b>	<b>16 250,83</b>

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Tabela 34. Zestawienie kosztów dla porównania terapii złożonej Tertens-AM z terapią skojarzoną IND + AML, w dożywnym horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Tertens-AM (FDC)	IND + AML (FEC)	Tertens-AM (FDC)	IND + AML (FEC)
Koszt leczenia [zł]	11 151,63	11 010,32	16 239,18	16 250,83
Koszt inkrementalny [zł]	141,31		-11,65	
Efekt [QALY]	9,4448	9,4240	9,4448	9,4240
Efekt inkrementalny [QALY]	0,0208			
ICUR [zł/QALY]	6 791,00		Terapia dominująca	

Z uwagi na stwierdzony w przeglądzie systematycznym brak badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność Tertens-AM ze skutecznością terapii skojarzonej indapamidem i amlodypiną, zachodzą okoliczności art. 13 Ustawy refundacyjnej. W związku z powyższym wnioskodawca zobowiązany jest do kalkulacji urzędowej ceny zbytu leku na podstawie wartości CER. Wartości CER dla Tertens-AM i terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Współczynniki CER

Kategorie kosztów	Tertens-AM (FDC)	IND + AML (FEC)
LY	3,5198	3,5198
Perspektywa NFZ		
CER [zł/LY]	155	163
Perspektywa wspólna		
CER [zł/LY]	238	298

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł, oraz z perspektywy płatnika publicznego, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Tertens-AM (1,5+5 mg) wynosi 36,54 zł, a Tertens-AM (1,5+10 mg) 42,76 zł. Natomiast, z perspektywy wspólnej, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Tertens-AM (1,5+5 mg) wynosi 28,98 zł, a Tertens-AM (1,5+10 mg) 33,91 zł.

Ponieważ oszacowania przedstawione w CUA uznano za mało wiarygodne, cenę zbytu netto wyznaczono również przy założeniu, że koszty terapii złożonej oraz skojarzonej zrównają się. Z perspektywy płatnika publicznego cena zbytu netto Tertens-AM (1.5+5 mg, 30 tabl.) oraz Tertens-AM (1.5+10 mg, 30 tabl.) wyniesie odpowiednio 13,25 zł oraz 15,50 zł. Natomiast, z perspektywy wspólnej odpowiednio 15,91 zł oraz 18,62 zł.

Ponieważ zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wyznaczono urzędową cenę zbytu skalkulowaną tak, aby jego CER dla Tertens-AM nie był wyższy od CER dla terapii skojarzonej. Wyznaczone ceny są takie same jak ceny, przy których zrównają się koszty całkowite obydwu terapii, wyznaczone dla CMA.

Tabela 36. Ceny progowe dla Tertens-AM (1,5+5 mg) oraz Tertens-AM (1.5+10 mg)

Analiza	Cena zbytu netto [zł]	
	Tertens-AM	Tertens-AM

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

	1,5+5 mg	1,5+10 mg
<b>Perspektywa NFZ</b>		
<b>CMA</b> (zrównanie kosztów terapii)	13,25	15,50
<b>CUA</b> (przy wartości ICUR=111 381 zł)	36,54	42,76
<b>CER</b> (zrównanie wartości CER)	13,25	15,50
<b>Perspektywa wspólna</b>		
<b>CMA</b> (zrównanie kosztów terapii)	15,91 zł	18,62 zł
<b>CUA</b> (przy wartości ICUR=111 381 zł)	28,98 zł	33,91 zł
<b>CER</b> (zrównanie wartości CER)	15,91 zł	18,62 zł

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

##### Jednokierunkowa analiza wrażliwości w CMA

W przypadku kwalifikacji Tertens-AM do istniejącej grupy limitowej (36.0 Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe) koszty ponoszone przez płatnika są niższe niż w przypadku kwalifikacji do nowej grupy limitowej. Koszty z perspektywy wspólnej również maleją, ponieważ zmienia się wysokość ceny detalicznej, gdyż marża detaliczna zależna jest od podstawy limitu.

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości dla CMA (wspólna grupa limitowa, 36.0 Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe)

Kategorie kosztów	Tertens-AM (FDC)	IND + AML (FEC)	Koszt inkrementalny
<b>Perspektywa NFZ</b>			
<b>Koszt leków [zł]</b>	378,72	574,60	-195,88
<b>Perspektywa wspólna</b>			
<b>Koszt leków [zł]</b>	794,77	1 049,69	-254,92

##### Jednokierunkowa analiza wrażliwości w CUA

W wariancie, w którym testowano wykorzystanie wartości stanowiącej górną granicę przedziału ufności dla zmiany SBP (1,50 mmHg) terapia Tertens-AM była terapią zdominowaną, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak z perspektywy wspólnej. Następnie, przy zmianie źródeł danych wykorzystywanych do szacowania zużycia leków, terapia Tertens-AM z perspektywy wspólnej staje się terapią dominującą. Z kolei, zmiana źródła informacji na temat różnicy w SBP (metaanaliza badań RCT) albo zmiana założeń odnośnie kolejnych linii leczenia (wymiana leków) sprawiło, że terapia Tertens-AM z perspektywy wspólnej przestała być terapią dominującą. Wnioskowanie odnośnie opłacalności Tertens-AM względem terapii skojarzonej nie zmienia się, **w żadnym z wariantów analizy wrażliwości nie został przekroczony próg opłacalności.**

##### Wielokierunkowa analiza wrażliwości z CUA

Wyniki wielokierunkowej analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo, iż Tertens-AM jest kosztowo-efektywny, wynosi 88%.

Tabela 38. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości

Punkt końcowy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
<b>Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności Tertens-AM przy skłonności do zapłaty za QALY równej 111 381 zł</b>	88%	88%

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na stwierdzoną nieprawidłowość w sposobie szacowania cen leków oraz limitów refundacyjnych, wykorzystanie wartości PDD zamiast DDD, zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń własnych.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem DDD nie zmienia wyników w wariancie podstawowym analizy, zakładającym kwalifikację Tertens-AM do oddzielnej grupy limitowej. Natomiast, wpływa na wyniki wariantu dodatkowego, w którym Tertens-AM kwalifikowany jest do wspólnej grupy limitowej (36.0 Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe). Koszt inkrementalny jest co do wartości większy niż w przypadku oszacowań na podstawie PDD, przy czym nadal jest to wartość ujemna, co oznacza, że oszczędności płatnika oraz świadczeniobiorców będą większe.

Tabela 39. Obliczenia własne Agencji z wykorzystaniem DDD w wariancie ze wspólną grupą limitową (36.0 Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe)

Kategorie kosztów	Tertens-AM (FDC)	IND + AML (FEC)	Koszt inkrementalny
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Koszt stosowania farmakoterapii [zł]	227,23	574,41	-347,18
<b>Perspektywa wspólna</b>			
Koszt stosowania farmakoterapii [zł]	748,06	1 063,27	-315,21

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tertens-AM (indapamid + amlodypina), w ramach wykazu leków refundowanych, stosowanego w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich, w latach 2015 - 2017.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Tertens-AM oraz zakres wnioskowanego wskazania. Populację docelową w analizie stanowią leczeni substytucyjnie dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Przy oszacowaniu wielkości populacji korzystano z:

- Danych sprzedażowych NFZ dla refundowanych produktów leczniczych indapamid (grupa limitowa 36.0) i amlodypina (grupa limitowa 41.0):
  - ekstrapolowano dane sprzedażowe (z lat 2010 - 2013) na lata horyzontu analizy,
  - obliczono wzrost rynku sprzedaży amlodypiny i indapamidu na podstawie względnej zmiany sprzedaży pomiędzy 2012 a 2013 r., który następnie uwzględniono podczas ekstrapolacji sprzedaży na lata horyzontu analizy,
  - estymowano liczbę osobołat definiowanej jako iloraz liczby sprzedanych tabletek (wariant analizy podstawowej) lub liczby sprzedanych DDD (wariant analizy wrażliwości) oraz liczby dni w roku.
- Wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych (tabela poniżej), na podstawie których:
  - określono odsetek wykorzystania danej substancji czynnej w duoterapii nadciśnienia tętniczego samoistnego,
  - określono odsetek dawek indapamidu i amlodypiny (tj. zawartych w Tertens-AM) w duoterapii nadciśnienia tętniczego,
  - oceniono parametry określające stopień przekwalifikowania się pacjentów aktualnie stosujących opcjonalną technologię refundowaną na wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Tabela 40 Parametry wykorzystane do oceny wielkości populacji docelowej (na podstawie opinii ankietowanych ekspertów)

Parametr	Średnia	95%LCI	95%UCI

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Odsetek pacjentów stosujących IND+AML w dawkach jak w Tertens-AM w stosunku do wszystkich stosowanych kombinacji dawek IND+AML	■	■	■
Stopień przejścia rynku politerapii przez produkt złożony, w zależności od różnicy w koszcie dziennej dawki dla pacjenta (docelowy rynek) - koszt Tertens-AM	■	■	■

## Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Pacjenta

## Horyzont czasowy

3-letni horyzont czasowy (od 1 stycznia 2015 do 31 grudnia 2017 r).

## Kluczowe założenia

Rozpatrywano następujące scenariusze analizy:

- scenariusz istniejący - brak refundacji produktu leczniczego Tertens-AM (indapamid/amlodypina) w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego,
- scenariusz nowy - wnioskodawca zakłada dwa warianty: refundacja preparatu złożonego Tertens-AM we wnioskowanym wskazaniu :
  1. w ramach nowej, osobnej grupy limitowej z odpłatnością 30% świadczeniobiorcy,
  2. istniejącej grupy limitowej 36.0 (obejmującej droższy z dwóch składników, produktu złożonego Tertens-AM: indapamid) z odpłatnością 30% świadczeniobiorcy (analiza wrażliwości).

Argumentami wnioskodawcy za utworzeniem nowej grupy limitowej dla Tertens-AM są:

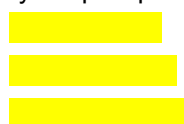
Brak odpowiednika na liście refundacyjnej oraz potraktowanie ocenianego produktu jako produktu związanego z mierzalnym dodatkowym efektem, którego zastosowanie wiąże się z akceptowalnym w warunkach polskich stosunkiem kosztów do uzyskiwanych efektów w odniesieniu do opcjonalnej technologii refundowanej oraz wyznaczenie odpłatności świadczeniobiorcy zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 2 lit. a i pkt 4 ustawy o refundacji.

W analizie podstawowej przedstawiono dwa warianty:

- uwzględniający różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy produktem złożonym a politerapią składnikami produktu złożonego (uwzględniający wpływ *compliance*);
- nieuwzględniający różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy produktem złożonym a politerapią składnikami produktu złożonego.

## Dynamika sprzedaży

Na podstawie analizy rynku innego produktu złożonego, stosowanego w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym (składającego się ze składników refundowanych: lizynopryl + amlodypina), przyjęto założenie, że stabilizacja rynku po wprowadzeniu ocenianej technologii nastąpi w drugim roku.



Założono, że wzrost refundacji będzie się odbywał kosztem refundacji preparatów z substancją czynną indapamid (grupa limitowa 36.0 leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe) oraz amlodypina (grupa limitowa 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny).

## Koszty

Założenia odnośnie kosztów są tożsame z założeniami przyjętymi w ramach analizy ekonomicznej.

Kategorie kosztów uwzględnione w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

**Tabela 41 Kategorie kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, uwzględnione w analizie wnioskodawcy**

Kategorie kosztowe	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa pacjenta
Koszty leków	Współfinansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu.	Dopłata za rozpatrywane schematy leczenia hipotensyjnego.
Koszty monitorowania pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych, ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK), specjalistycznych świadczeń odrębnych,</li> <li>finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i procedury medyczne wg katalogów: świadczeń do sumowania i świadczeń odrębnych).</li> </ul>	-
Koszty leczenia zdarzeń klinicznych związanych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym (choroby układu krążenia)	Współfinansowanie leków stosowanych w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych będących konsekwencją wysokiego skurczowego ciśnienia tętniczego.	<ul style="list-style-type: none"> <li>dopłata za leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych,</li> <li>koszt nier refundowanych leków stosowanych w terapii pacjentów z rozpatrywanymi zdarzeniami klinicznymi.</li> </ul>

### Analiza wrażliwości

Analizę wykonano w trzech wariantach zależnych od oszacowanej wielkości populacji: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym. Scenariusze krańcowe rozpatrują skrajne wartości z zakresu niepewności parametrów (95% przedziału ufności) wpływających na wielkości ocenianej populacji docelowej i zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.

Ponadto uwzględniono dwa warianty modelu – uwzględniający oraz nieuwzględniający różnic w efektach zdrowotnych.

W ramach analizy wrażliwości analizowano również m.in. opcjonalny wariant współfinansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych oraz alternatywne założenia czy źródła danych tj.:

- wielkość populacji określona przy uwzględnieniu DDD w miejsce PDD (1 tab./dobę),
- wielkość populacji określona przy uwzględnieniu tylko rynku sprzedaży amlodypiny,
- wielkość populacji określona przy uwzględnieniu tylko rynku sprzedaży indapamidu,
- włączenie preparatu Tertens-AM® do istniejącej grupy limitowej 36.0 przy przyjęciu PDD w miejsce DDD (1,5 mg/dobę dla obydwu prezentacji),
- alternatywne źródło estymacji zużycia leków hipotensyjnych (wariant oceny stopnia stosowania się do zalecanego schematu dawkowania).

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem modelu decyzyjnego opisanego w ramach Analizy ekonomicznej, dlatego wszystkie ograniczenia zidentyfikowane na tym etapie będą dotyczyć obu analiz,
- Wyniki badania ankietowego zostały uwzględnione przy ocenie stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii lekowej zamiast opcjonalnej technologii refundowanej,
- Do oceny wielkości populacji docelowej wykorzystano dane sprzedażowe, co uzasadniono wyższą precyzją obliczeń oraz zbieżnością otrzymanych estymacji z wynikami obliczeń, które zawierają najbardziej aktualne badania epidemiologiczne dotyczące warunków polskich. Ponadto przeprowadzona walidacja założeń potwierdziła poprawność założeń przyjętych przy ocenie wielkości populacji docelowej,
- W medycznych bazach danych tj. Polska Biblioteka Lekarska, MEDLINE, EMBASE®, Google Scholar nie odnaleziono żadnej analogicznej analizy wpływu na budżet przeprowadzonej w warunkach polskich, dotyczącej omawianego zakresu.



we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Dane dotyczące zużycia leków refundowanych pochodziły ze strony NFZ. Dane NFZ nie wyróżniają zużycia ze względu na wskazanie, a AML może być również wykorzystywana w innych wskazaniach np. w stabilnej chorobie wieńcowej lub naczynioskurczowej dławicy piersiowej typu Prinzmetal'a (ChPL produktu leczniczego Normodipine (amlodypina)). Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w oparciu o roczne zużycie leków w refundacji, wyniki były zgodne ze wskaźnikami epidemiologicznymi, zawartymi w aktualnych badaniach w warunkach polskich (NATPOL 2011).
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Wnioskodawca założył, że w II roku refundacji nastąpi stabilizacja rynku preparatu Tertens. Powyższe założenie przyjęto na podstawie analizy preparatu złożonego Dironorm (lisinopril + amlodypina), pochodzących z komunkatów DGL NFZ).
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK/NIE	Wejście w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnego od dnia 1 lipca 2014 r., wiąże się z następującymi zmianami względem wykorzystanego przez wnioskodawcę wykazu z dnia 23 kwietnia 2014: zmiana urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Indapamid SR (1,5 mg, 30 tabl.) oraz Sympamid SR (1,5 mg, 30 tabl.) wprowadzenie na listę refundacyjnych 2 odpowiedników dla amlodypiny, tj. Amlodipine Aurobindo (5mg, 30 tabl.; 10 mg, 30 tabl.). Omówione zmiany nie powinny wpływać na wyniki analizy z uwagi na znany udział w rynku oraz stosunkowo niewielkie zmiany cen w/w produktów leczniczych. Zmiany te nie są podstawą do przeprowadzenia obliczeń własnych.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK/NIE	Komentarz pod tabel
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotów w kwocie przekroczenia?	nd	nd
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.
--	-----	------------

### Uwagi analityków Agencji

Zgodnie z art. 15 ust. 3 Ustawy refundacyjnej tworzenie odrębnej grupy limitowej dopuszczalne jest w sytuacji, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Wnioskodawca zakłada, że poprawa *compliance* i związana z tym poprawa ciśnienia skurczowego jest dodatkowym efektem zdrowotnym. Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, dowody naukowe nie pozwoliły na jednoznaczne potwierdzenie tego założenia.

Wnioskodawca, w uzasadnieniu dotyczącym utworzenia odrębnej grupy limitowej, powołuje się również na wnioskowanie AOTM dla produktu złożonego Egiramlon. Jednak, problem decyzyjny w przypadku Egiramlonu był inny, ponieważ dostępne były badania RCT dowodzące wyższej skuteczności produktu złożonego Egiramlon względem amlodypiny w monoterapii. W analizie wnioskodawcy wykazano natomiast przewagę terapii skojarzonej oddzielnymi składnikami nad indapamidem oraz amlodypiną stosowanymi w monoterapii.

W zaistniałej sytuacji, właściwe wydaje się rozpatrywanie możliwości włączenia ocenianego produktu leczniczego zarówno do oddzielnej grupy limitowej, jak i włączenie go do istniejącej grupy limitowej 36.0, czyli do grupy droższego składnika – indapamidu, z pominięciem drugiego składnika zgodnie z art. 5. Ustawy refundacyjnej. Oszacowania dla wariantu zakładającego włączenie do wspólnej grupy limitowej zostały przedstawione w analizie wrażliwości.

## 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

#### Populacja docelowa

Tabela 43 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania populacji

Populacja	Roczna liczba pacjentów*
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	Rok 2015: 452 511 (128 615 – 1 066 889)
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Rok 2016: 481 107 (136 969 – 1 133 607) Rok 2017: 511 539 (145 873 – 1 204 565)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 2015: 199 105 (29 019 – 690 077) Rok 2016: 264 609 (46 356 – 733 231) Rok 2017: 281 346 (65 825 – 779 127)

\* Wg danych NFZ o zużyciu w refundacji liczba osób oszacowana na podstawie projekcji danych sprzedażowych z okres: styczeń 2010 - grudzień 2013.

Populację docelową stanowią pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym Tertens-AM, ale w oddzielnych produktach. Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi przez Wnioskodawcę liczba pacjentów w rozpatrywanym wskazaniu wynosi 0,45 - 0,51 mln osób.

#### Wariant uwzględniający różnice w efektach zdrowotnych

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet - Wariant 1 [mln zł]

Kategoria kosztów	Scenariusz „istniejący”					
	NFZ			Pacjent		
	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
Tertens-AM (FDC)	0	0	0	0	0	0
IND + AML(FEC)	43,53	46,28	49,20	35,99	38,26	40,68
Koszt monitorowania leczenia po zdarzeniach sercowo-naczyniowych	307,00	326,40	347,04	149,97	159,45	169, 53

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych	22,70	24,14	25,66	0	0	0
ŁĄCZNIE	<b>373,22</b>	<b>396,81</b>	<b>421,91</b>	<b>185,96</b>	<b>197,71</b>	<b>210,22</b>
Scenariusz „nowy”						
Kategoria	NFZ			Pacjent		
	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
Tertens-AM (FDC)	20,38	27,08	28,80	10,98	14,59	15,51
IND + AML(FEC)	24,37	20,82	22,14	20,15	17,22	18,31
Koszt monitorowania leczenia po zdarzeniach sercowo-naczyniowych	306,84	326,19	346,83	149,86	159,30	169,38
Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych	21,56	22,61	24,04	0	0	0
ŁĄCZNIE	<b>373,16</b>	<b>396,72</b>	<b>421,81</b>	<b>180,99</b>	<b>191,11</b>	<b>203,20</b>
Koszty inkrementalne						
Kategoria	NFZ			Pacjent		
	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
Tertens-AM (FDC)	20,38	27 085 888	28 799 200	10 977 985	14 589 662	15 512 527
IND + AML(FEC)	-19,15	-25,45	-27,06	-15,83	-21,04	-22,38
Koszt monitorowania leczenia po zdarzeniach sercowo-naczyniowych	-0,15	-0,20	-0,22	-0,11	-0,14	-0,15
Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych	-1,14	-1,52	-1,61	0	0	0
ŁĄCZNIE	<b>-0,06</b>	<b>-0,09</b>	<b>-0,09</b>	<b>-4,96</b>	<b>-6,60</b>	<b>-7,01</b>

Wyniki dla scenariusza podstawowego sugerują, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego na poziomie około: 60 tys. zł w 2015 r., 93 tys. zł w 2016 r. oraz 92 tys. zł w 2017 r. Koszty ponoszone w perspektywie świadczeniobiorcy będą niższe o około: 4,96 mln zł w 2015 r., 6,60 mln zł w 2016 r. 7,01 mln zł w 2017 r.

### Wariant nieuwzględniający różnic w efektach zdrowotnych

Scenariusz istniejący w wariantcie nieuwzględniającym różnic w efektach zdrowotnych nie zmienia się w stosunku do wariantu uwzględniającego te efekty.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet - Wariant 2 [mln zł]

Scenariusz „nowy”						
Kategoria	NFZ			Pacjent		
	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
Tertens-AM (FDC)	18,18	24,16	25,69	9,80	13,02	13,84
IND + AML(FEC)	24,37	20,82	22,14	20,15	17,22	18,31
Koszt monitorowania leczenia po zdarzeniach sercowo-naczyniowych	307,00	326,40	347,04	149,97	159,45	169,53
Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych	22,70	24,14	25,66	0	0	0
ŁĄCZNIE	<b>372,25</b>	<b>395,52</b>	<b>420,54</b>	<b>179,92</b>	<b>189,68</b>	<b>201,68</b>
Koszty inkrementalne						
Kategoria	NFZ			Pacjent		
	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

<b>Tertens-AM (FDC)</b>	18,18	24,16	25,69	9,79	13,02	13,84
<b>IND + AML(FEC)</b>	-19,15	-25,45	-27,06	-15,83	-21,04	-22,38
<b>Koszt monitorowania leczenia po zdarzeniach sercowo-naczyniowych</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych</b>	0	0	0	0	0	0
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>-0,97</b>	<b>-1,28</b>	<b>-1,37</b>	<b>-6,04</b>	<b>-8,03</b>	<b>-8,54</b>

Wyniki dla scenariusza podstawowego, dla wariantu nieuwzględniającego różnic w efektach zdrowotnych sugerują, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego na poziomie około: 970 tys. zł w 2015 r., 1,28 mln zł w 2016 r. oraz 1,37 mln zł w 2017 r. Natomiast koszty ponoszone w perspektywie świadczeniobiorcy będą niższe o około: 6,04 mln zł w 2015 r., 8,03 mln zł w 2016 r. oraz 8,54 mln zł w 2017 r.

Z przedstawionych powyżej wyników analizy wpływu na budżet wynika, że wariant nieuwzględniający różnic zdrowotnych pomiędzy produktem złożonym a politerapią składnikami produktu złożonego (nie uwzględniający *compliance*) wiąże się większymi oszczędnościami zarówno dla płatnika jak i świadczeniobiorcy. Związane jest to z tym, że stosowanie się do zaleceń lekarskich, a więc m.in. przyjmowanie odpowiedniej liczby tabletek, wiąże się ze zwiększeniem wydatków na leki.

### Warianty skrajne analizy wpływu na budżet

Analiza została przeprowadzona również dla wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego przy uwzględnieniu preparatu w nowej grupie limitowej i 30% odpłatności świadczeniobiorcy.

#### Wariant uwzględniający różnice w efektach zdrowotnych

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Tertens-AM w ramach wykazu leków refundowanych, koszty ponoszone w perspektywie płatnika publicznego będą niższe o ok. 7,02 tys. zł i 219,57 tys. zł odpowiednio w wariantach minimalnym i maksymalnym w okresie 2015 r. W 2016 roku wyniki inkrementalne wynoszą: wariant minimalny – oszczędność ok. 14,04 tys. zł i wariant maksymalny 240,40 tys. zł, natomiast w 2017 roku w wariantach minimalnym oszczędności dla NFZ wyniosą ok. 19,32 tys. zł, a w wariantach maksymalnym 250,92 tys. zł.

Z perspektywy pacjenta koszty będą niższe w 1. roku w wariantach minimalnym o ok. 723,54 tys. zł, natomiast w wariantach maksymalnym o ok. 17,20 mln zł. W 2. roku refundacji koszty będą niższe odpowiednio o ok. 1,16 mln zł i ok. 18,28 mln zł oraz w 3. roku refundacji 1,64 mln zł i odpowiednio 19,42 mln zł.

#### Wariant nieuwzględniający różnic w efektach zdrowotnych

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Tertens-AM w ramach wykazu leków refundowanych, koszty ponoszone w perspektywie płatnika publicznego będą niższe o ok. 141,05 tys. zł i 3,35 tys. zł odpowiednio w wariantach minimalnym i maksymalnym w okresie 2015 r. W 2016 roku wyniki inkrementalne wynoszą: wariant minimalny – oszczędność 225,32 tys. zł i wariant maksymalny 3,56 mln zł, natomiast w 2017 roku w wariantach minimalnym oszczędności dla NFZ wynoszą 319,96 tys. zł, a w wariantach maksymalnym 3,79 mln zł.

Z perspektywy pacjenta koszty będą niższe w 1. roku w wariantach minimalnym o ok. 880,35 tys. zł, natomiast w wariantach maksymalnym o ok. 20,93 mln zł. W 2. roku refundacji koszty będą niższe odpowiednio o ok. 1,41 mln zł i ok. 22,24 mln zł oraz w 3. roku refundacji 2,0 mln zł i odpowiednio 23,64 mln zł.

### Analiza wrażliwości

Zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki analizy ma uwzględnienie alternatywnego sposobu refundacji wnioskowanej technologii – w ramach istniejącej grupy limitowej 36.0. Przedstawiona analiza wrażliwości wskazuje, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Tertens-AM ze środków publicznych w ramach danej grupy limitowej, na oszczędności zarówno dla płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy, które wynoszą odpowiednio:

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

---

1. Wariant uwzględniający różnice w efektach zdrowotnych:
  - 6,29 mln zł dla NFZ oraz 399 tys. zł dla pacjenta w 2015 r.
  - 8,38 mln zł dla NFZ oraz 531 tys. zł dla pacjenta w 2016 r.
  - 8,90 mln zł dla NFZ oraz 565 tys. zł dla pacjenta w 2017 r.
2. Wariant nieuwzględniający różnic w efektach zdrowotnych:
  - 6,52 mln zł dla NFZ oraz 1,97 mln zł dla pacjenta w 2015 r.
  - 8,68 mln zł dla NFZ oraz 2,62 mln zł dla pacjenta w 2016 r.
  - 9,23 mln zł dla NFZ 2,78 mln zł dla pacjenta w 2017 r.

Z wyników analizy wynika, że włączenie Tertens-AM do istniejącej grupy limitowej 36.0 z odpłatnością 30% świadczeniobiorcy wiąże się z dużo większymi oszczędnościami dla płatnika publicznego w porównaniu z utworzeniem nowej, osobnej grupy limitowej z odpłatnością 30% świadczeniobiorcy. Natomiast z perspektywy świadczeniobiorcy włączenie Tertens-AM do istniejącej grupy limitowej wiąże się z większymi wydatkami w porównaniu z utworzeniem nowej, osobnej grupy limitowej.

Wyniki testowania pozostałych założeń także wskazywały na oszczędności, przy czym większe korzyści dotyczyły perspektywy świadczeniobiorcy (rzędu 4-10 mln zł) w porównaniu do płatnika publicznego (rzędu 56 tys. – 1,5 mln zł) dla obu wariantów.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę, nie wskazywały na wzrost kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), dlatego zgodnie z przepisami ustawy o refundacji analizy racjonalizacyjnej nie przedłożono.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii (przeszukano internetowe bazy informacji medycznych PubMed, MEDLINE i Cochrane, strony internetowe innych agencji HTA oraz towarzystw naukowych i innych instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych) odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczące ogólnie terapii skojarzonej/łączonej odpowiedniej grupy leków. W większości pokrywają się one z wytycznymi leczenia, które zostały zamieszczone w rozdz. 3.1.1. Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do złożonego preparatu zawierającego amlodypinę oraz indapamid w odpowiedniej dawce.

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii (przeszukano internetowe bazy informacji medycznych PubMed, MEDLINE i Cochrane, strony internetowe innych agencji HTA oraz towarzystw naukowych i innych instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych) odnaleziono 1 dokument dotyczący rekomendacji refundacyjnych. W 2014 r. Haute Autorite de Sante wydało

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

pozytywną decyzję refundacyjną dla leku Tertens-AM pod inną, szerzej stosowaną nazwą handlową - Natrixam. Poziom refundacji 65%.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja) 2014	Natrixam 1,5 mg/ 5 mg; Natrixam 1,5 mg/ 10 mg (indapamid/ amlodypina) w substytucyjnym leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, u pacjentów stosujących indapamid i amlodypinę w tej samej dawce.	<u>Zalecenia:</u> HAS rekomenduje włączenie na listę leków refundowanych i listę leków zatwierdzonych do użytku we wskazaniu: substytucyjne leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego, u pacjentów przyjmujących indapamid oraz amlodypinę stosowaną jednocześnie w tej samej dawce w oddzielnych preparatach.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 47. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Tertens-AM w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują IND oraz AML w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach - podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>					
Francja	HAS 2014	+			Brak
<b>Rekomendacje kliniczne</b>					
Nie zidentyfikowano					

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tertens-AM jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano), z tym, że w Austrii oraz Słowenii obecnie trwa proces refundacyjny, a w Bułgarii toczy się proces przygotowania dossier. Najczęściej lek jest finansowany z 65% (Francja) lub 100% (Holandia) odpłatnością. W żadnym z państw finansowanie Tertens-AM nie jest ograniczone.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>4</sup> na Łotwie (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w 6. pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. Na Łotwie lek jest finansowany z 28% (Tertens-AM 1,5mg + 5mg) oraz 32% (Tertens-AM 1,5mg + 10mg) odpłatnością i nie jest ograniczone.

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)
Austria	Proces refundacyjny w toku		
Belgia	brak obrotu	nd	nd
Bułgaria	Nie	Dossier w przygotowaniu	
<b>Chorwacja</b>	brak obrotu	nd	nd
Cypr	brak obrotu	nd	nd
<b>Czechy</b>	brak obrotu	nd	nd

<sup>4</sup> W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012, za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/- 15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Dania	brak obrotu	nd		nd
<b>Estonia</b>	brak obrotu	nd		nd
Finlandia	brak obrotu	nd		nd
Francja*	Tak	65%		brak
Grecja	brak obrotu	nd		nd
Hiszpania	brak obrotu	nd		nd
Holandia	Tak	100%		brak
Irlandia	brak obrotu	nd		nd
Islandia	brak obrotu	nd		nd
Lichtenstein	brak obrotu	nd		nd
<b>Litwa</b>	brak obrotu	nd		nd
Luksemburg	brak obrotu	nd		nd
<b>Łotwa</b>	Tak	1,5mg +5mg 28%	1,5mg + 10mg 32%	brak
Malta	brak obrotu	nd		nd
Niemcy	brak obrotu	nd		nd
Norwegia	brak obrotu	nd		nd
Portugalia	brak obrotu	nd		nd
Rumunia	brak obrotu	nd		nd
<b>Słowacja</b>	brak obrotu	nd		nd
Słowenia	Proces refundacyjny w toku			
Szwajcaria	brak obrotu	nd		nd
Szwecja	brak obrotu	nd		nd
<b>Węgry</b>	brak obrotu	nd		nd
Wielka Brytania	brak obrotu	nd		nd
Włochy	brak obrotu	nd		nd


\* 2. kwietnia 2014 roku Haute Autorite de Sante we Francji wydało pozytywną decyzję refundacyjną dla leku Tertens-AM pod inną nazwą handlową - Natrixam. Poziom refundacji 65%.

## 11. Opinie ekspertów

Wszystkie opinie ekspertów w sprawie finansowania ocenianej technologii są pozytywne. Głównym uzasadnieniem takiej decyzji jest poprawa współpracy z chorym i tym samym lepsza kontrola ciśnienia tętniczego. Eksperti wskazują również na potrzebę poszerzenia wskazań refundacyjnych, które zawężają ich stosowanie w stosunku do aktualnej praktyki i zaleceń wynikających z wytycznych.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Tabela 49. Opinie polskich ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Tertens-AM w substytucyjnym leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii, woj. wie kopolskie)</p>	<p><i>Tertens-AM to pierwsze i jak dotychczas jedyne dostępne na polskim rynku połączenie w jednej tabletkie diuretyku (preferowanego w nadciśnieniu tętniczym według zaleceń PTNT 2011 diuretyku tiazydopodobnego) i antagonisty wapnia. Skojarzenie takie jest rekomendowane przez obowiązujące zalecenia leczenia nadciśnienia tętniczego ESH/ESC 2013. Obie molekuly wykazują udowodniony korzystny wpływ na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych w terapii nadciśnienia tętniczego. Duża grupa chorych przyjmująca obie molekuly w wolnym połączeniu, która mogłaby skorzystać z zamiany na lek złożony, co poprawia współpracę z chorym i tym samym kontrolę ciśnienia tętniczego.</i></p>	<p><i>Nie znam powodów by nie refundować ocenianej technologii z punktu widzenia medycznego.</i></p>	<p><i>Wskazane jest upowszechnienie zastosowania preparatów złożonych w Polsce. Poprawa kontroli ciśnienia tętniczego zanotowana w Polsce (NATPOL) jest w dużej mierze wynikiem wprowadzenia i upowszechnienia stosowania leków złożonych, które upraszczają schemat terapeutyczny i poprawiają współpracę z chorym. Należałoby rozważyć poszerzenie wskazań refundacyjnych do stosowania leków złożonych poza te umieszczone w charakterystykach produktów, które zawężają ich stosowanie w stosunku do aktualnej praktyki i obowiązujących zaleceń towarzystw naukowych. Omawiany lek złożony Tertens-AM jest oparty na molekułach o udokumentowanym wpływie na redukcję ryzyka, a samo połączenie jest rekomendowane przez obowiązujące obecnie wytyczne (ESH/ESC 2013). Cena leku Tertens-AM nie powinna przekraczać średniej ceny dla obu molekuł stosowanych łącznie.</i></p>
<p><b>Prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka</b> (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii, woj. małopolskie)</p>	<p><i>Zwiększenie dostępności dla pacjentów, a co za tym idzie powszechne zastosowanie, omawianego połączenia dwóch cząsteczek posiadających dowody naukowe wskazujące na istotną redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego i naczyniowo-mózgowego, w formie jednej tabletki dodatkowo zwiększającej wygodę pacjenta i poprawiającej wskaźnik compliance, z pewnością przyczyniłoby się do polepszenia kontroli nadciśnienia tętniczego w populacji polskiej, w tym również w zakresie redukcji powikłań sercowo-naczyniowych i związanych z tym kosztów.</i></p>	<p><i>W kontekście obowiązujących wytycznych i praktyki lekarskiej należy szerzej stosować leki złożone. Jest to prosty sposób na poprawę skuteczności leczenia powszechnej choroby jaką jest nadciśnienie tętnicze. Nie ma więc powodów nier refundowania omawianej technologii zwłaszcza, że jest to pierwsze połączenie diuretyku (doskonale przebadanego indapamidu vs posiadający gorsze dane medyczne hydrochlorotiazyd będący składnikiem większości aktualnie refundowanych leków złożonych) oraz antagonisty wapnia (szeroko stosowanej amlodypiny).</i></p> <p><i>Co więcej należałoby rozważyć poszerzenie wskazań refundacyjnych do stosowania leków złożonych poza te umieszczone w charakterystykach produktów, które zawężają ich stosowanie w stosunku do aktualnej praktyki i zaleceń wynikających z wytycznych.</i></p>	<p><i>Wskazane jest upowszechnienie zastosowania preparatów złożonych w Polsce. Dzięki unikalnej technologii dwuwarstwowej tabletki zawierającej indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu Tertens-AM zapewnia niskie ryzyko hipokaliemii i obrzęków oraz nie wpływa na gospodarkę lipidową i węglowodanową. Tertens-AM to unikalne połączenie bardzo dobrze przebadanych składników: indapamidu SR i amlodypiny. Dla obu tych molekuł mamy szereg badań wskazujących na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego i naczyniowo-mózgowego.</i></p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nowoczesny lek hipotensyjny;</li> <li>• zwiększenie compliance i adherence;</li> <li>• zgodność z wytycznymi leczenia wg ESC/ESH z 2013 r.</li> </ul>	<p>Brak</p>	<p><i>Opinia pozytywna, ponieważ to pierwszy taki preparat złożony na rynku farmaceutycznym (antagonista wapnia + lek moczopędny). Nowe połączenie rekomendowane w wytycznych europejskich terapii nadciśnienia tętniczego.</i></p>



## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tertens-AM (indapamidum+amlodipinum), 1,5 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991092597 oraz Tertens-AM (indapamidum+amlodipinum), 1,5 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991092566, we wskazaniu leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę. Deklarowany poziom odpłatności: 30%. Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA.

### Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze pierwotne 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. (Szczeklik 2012). Zgodnie z wynikami badania NATPOL 2011 rozpowszechnienie NT w populacji ogólnej dorosłych Polaków (< 80 r.ż.) wynosi 32%, częściej chorują mężczyźni, wykrywalność NT wynosi 70%, a odsetek chorych z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym – 26%. Przyjmuje się, że patogenezą pierwotnego nadciśnienia tętniczego (NT) jest wieloczynnikowa, a przyczyną rozwoju choroby może być genetycznie uwarunkowane lub środowiskowe zaburzenie działania jednego lub kilku układów uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego. Podstawowym celem prowadzonej terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinno być zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Podwyższone ciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych. Ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych rośnie ok. 2-krotnie, gdy ciśnienie skurczowe jest wyższe o 20 mm Hg lub rozkurczowe wyższe o 10 mm Hg od wartości docelowej. (Szczeklik 2012)

### Alternatywne technologie medyczne

W analizie wnioskodawcy jako komparator dla produktu leczniczego Tertens-AM wybrano terapię skojarzoną indapamidem i amlodypiną. Wybrany komparator, w świetle opublikowanych polskich i zagranicznych wytycznych oraz otrzymanych opinii eksperckich, stanowi obecnie standard leczenia. Terapia skojarzona indapamidem i amlodypiną jest szeroko stosowana w praktyce klinicznej w Polsce, a z każda z substancji jest refundowana ze środków publicznych. Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, wybrany komparator będzie interwencją bezpośrednio zastępowaną przez technologię wnioskowaną.

### Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawcy odnaleziono 4 badania, które spełniają kryteria włączenia do analizy klinicznej, w tym:

1. EFFICIENT 2014 – badanie kliniczne bez grupy kontrolnej z zastosowaniem wnioskowanej interwencji, czyli produktu złożonego (ang. FDC *Fixed-Dose Combinations*) indapamid/amlodypina.
2. Nestor 2013 – badanie RCT dla komparatora, a więc terapii skojarzonej (ang. FEC *Free-Equivalent Combinations*) za pomocą dwóch leków (indapamid i amlodypina), przedstawione na podstawie doniesienia konferencyjnego (Hanon 2013).
3. Iskenderov 2011 – badanie RCT dla komparatora indapamid i amlodypina (FEC).
4. Antonopoulos 2008 – badanie RCT dla komparatora indapamid i amlodypina (FEC).

Ze względu na brak możliwości porównania bezpośredniego, ani pośredniego (brak wspólnego komparatora) pomiędzy interwencją, a komparatorem wyniki analizy klinicznej przedstawiono oddzielnie dla obu terapii.

### Analiza skuteczności

Interwencja – FDC indapamid i amlodypina (EFFICIENT 2014)

W badaniu wykazano **statystycznie istotną redukcję** skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego krwi we wszystkich grupach z zastosowaniem produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 1,5 mg/dobę w porównaniu z wyjściowymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi.

Po 45 dniach leczenia za pomocą produktu leczniczego indapamid/ amlodypina, średnie ciśnienie skurczowe (SBP) zmniejszyło się o 28,5 mm Hg (95%CI: 26,4; 30,6), a rozkurczowe o 15,6 mm Hg (95%CI: 14,5; 16,7). Średnia redukcja skurczowego (SBP) ciśnienia tętniczego w poszczególnych subpopulacjach pacjentów mieściła się w granicy 22 - 51,2 mm Hg, natomiast średnia redukcja rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego w granicy 13,1 - 20,3 mm Hg.

Z pośród wszystkich pacjentów leczonych indapamidem/ amlodypiną po 45 dniach obserwacji, 85% pacjentów uzyskało ciśnienie kontrolne (<140/90 mm Hg). Z pośród wszystkich pacjentów, jedynie dwóch nie stosowało się do zaleceń lekarskich.

Komparator - FEC: indapamid i amlodypina (NESTOR 2013, Iskenderov 2011, Antonopoulos 2008).

W badaniu Iskenderov 2011 zarówno w grupie *dipper*, jak i *non-dipper* ciśnienie skurczowe (SBP) oraz rozkurczowe (DBP) uległy **statystycznie istotnej redukcji** w pomiarze dobowym, dziennym i nocnym. Z pośród wszystkich pacjentów leczonych lekami indapamid + amlodypina (FEC), 82,1% pacjentów uzyskało ciśnienie kontrolne w wysokości <140/90 mm Hg, natomiast odpowiedź na leczenie odnotowano u wszystkich pacjentów.

W badaniu Antonopoulos 2008 stwierdzono **brak istotnych statystycznie** różnic w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących wymaganą odpowiedź na leczenie za pomocą terapii skojarzonej (FEC) w porównaniu z amlodypiną stosowaną w monoterapii po 4. i 8. tygodniu leczenia. W 8. tygodniu leczenia zanotowano **istotnie statystycznie większą różnicę** w średniej redukcji ciśnienia skurczowego na korzyść terapii skojarzonej indapamid + amlodypina w stosunku do leczenia amlodypiną (MD = 4,82 mm Hg). Również średnia redukcja ciśnienia rozkurczowego była **istotnie statystycznie większa** w grupie pacjentów stosujących indapamid + amlodypinę (FEC) w stosunku do leczenia amlodypiną (MD = 4,51 mm Hg).

W badaniu NESTOR 2013 skojarzenie indapamidu z amlodypiną 5 mg związane było z **istotną statystycznie redukcją** ( $p < 0,001$ ) zarówno skurczowego -10,0 (95%CI: -7,5; -4,5), jak i rozkurczowego - 6,0 mmHg (95%CI: -12,2; -7,8) ciśnienia krwi w porównaniu do monoterapii indapamidem.

Produkty złożone vs terapia skojarzona (różne leki stosowane w leczeniu NT)

W ramach przeglądu systematycznego, wnioskodawca nie zidentyfikował badań klinicznych porównujących terapię lekiem złożonym indapamid/amlodypina z terapią skojarzoną za pomocą dwóch leków indapamidu i amlodypiny. W związku z powyższym wnioskodawca powołując się na przegląd Gupta 2010 oraz własne dodatkowe wyszukiwanie<sup>5</sup> przedstawił wyniki dotyczące różnych leków stosowanych w nadciśnieniu, gdzie porównywano leki złożone z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej.

Wnioskodawca uwzględnił wyniki tego porównania w ramach dodatkowego wariantu analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. Należy zaznaczyć, że w żadnym z badań wyniki nie odnoszą się do interwencji, jaką jest lek złożony indapamid/amlodypina.

Wyniki metaanalizy wnioskodawcy wskazują, że **istotnie statystycznie większy** odsetek pacjentów (OR = 1,68 [95%CI: 1,41; 2,00];  $p < 0,001$ ) przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) stosował się do zaleceń leczenia w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w ramach terapii skojarzonej.

Metaanaliza przeprowadzona na podstawie badań klinicznych (RCT i bez randomizacji) wykazała **brak istotnych statystycznie** różnic (MD = -4,1 [95%CI: -9,8; 1,5];  $p > 0,05$ ) między grupą pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) w porównaniu do grupy chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej w zakresie redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych. Podobnie **nie wykazano istotnie statystycznej** różnicy, gdy wyniki analizowano oddzielnie dla badań bez randomizacji (MD = -6,1 [95%CI: -14,7; 2,6];  $p > 0,05$ ) oraz dla badań RCT (MD = -2,4 (-8,8; 4,0);  $p > 0,05$ ).

Jedynie w retrospektywnym badaniu kohortowym Bronsert 2013 pacjenci przyjmujący złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach

<sup>5</sup> Brixner 2008, Dickson 2008b, Hess 2008, Shaya 2009, Yang 2010, Zeng 2010, Ferrario 2013, Bronsert 2013

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

(FEC) w terapii skojarzonej, uzyskali **istotnie statystycznie większą** (MD = -5,3 (95%CI: -6,5; -4,1); p<0,05) redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych.

### Analiza bezpieczeństwa

Na podstawie ChPL, działaniami niepożądanymi indapamidem, które występują często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) są: wysypki grudkowo-plamkowe, hipokaliemia.

Działaniami niepożądanymi amlodypiną, które występują często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) są: senność (zwłaszcza na początku leczenia), zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego (zwłaszcza na początku leczenia), ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia), kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęk, zmęczenie.

W badaniu EFFICIENT 2014 działania niepożądane odnotowano u 3 pacjentów: u 2 chorych (1%), wystąpiły zawroty głowy, przez co zrezygnowali z udziału w badaniu, 1 chory ( $< 1\%$ ) odczuwał osłabienie, ale ukończył badanie. Nie odnotowano innych zdarzeń niepożądanych, w szczególności obrzęków stóp i kostek.

W badaniu NESTOR 2013 leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów, tylko 5 chorych zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu występowania działań niepożądanych. W badaniu Iskenderov 2011 podano informację, że nie odnotowano żadnej rezygnacji z udziału w badaniu z powodu występowania działań niepożądanych. W badaniu Antonopoulos, 2008 terapia skojarzona indapamidem i amlodypiną uznano za dobrze tolerowaną. Nie obserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych lub reakcji alergicznych podczas leczenia.

Na stronie FDA zidentyfikowano komunikaty dot. środków ostrożności dla amlodypiny i indapamidem stosowanych w monoterapii. W przypadku amlodypiny zwrócono uwagę na interakcje z cyklosporyną. Z kolei w przypadku indapamidem FDA informuje o ciężkich przypadkach hiponatremii towarzyszących hipokaliemii, odnotowywanych u starszych kobiet, które stosowały indapamid w zalecanych dawkach.

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

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Tertens-AM w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) w [ ] letnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. W wariancie podstawowym przyjęto, że Tertens-AM będzie kwalifikowany do oddzielnej grupy limitowej.

Założenie dotyczące różnicy w efektach zdrowotnych pomiędzy terapią Tertens-AM oraz terapią skojarzoną indapamidem i amlodypiną, przyjęte na potrzeby przeprowadzenia CUA nie zostały oparte na bezpośrednich dowodach naukowych o wnioskowanej interwencji, a na założeniach dotyczących innych leków hipotensyjnych. W związku z czym, jako wariant podstawowy przyjęto wyniki CMA. Wykazano, że koszty stosowania Tertens-AM są niższe niż koszty stosowania terapii skojarzonej indapamidem oraz amlodypiną, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej. Koszt inkrementalny z perspektywy płatnika publicznego wynosił -29,04 zł, a z perspektywy wspólnej -210,26 zł. Cenę zbytu netto wyznaczono przy założeniu, że koszty terapii złożonej oraz skojarzonej zrównają się. Z perspektywy płatnika publicznego cena zbytu netto Tertens-AM (1,5+5 mg, 30 tabl.) oraz Tertens-AM (1,5+10 mg, 30 tabl.) wyniosła odpowiednio 13,25 zł oraz 15,50 zł. Natomiast, z perspektywy wspólnej odpowiednio 15,91 zł oraz 18,62 zł.

Z uwagi na stwierdzony w przeglądzie systematycznym brak badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność Tertens-AM ze skutecznością terapii skojarzonej indapamidem i amlodypiną, zachodzą okoliczności art. 13 Ustawy refundacyjnej. Dlatego też, wnioskodawca skalkulował urzędową cenę zbytu na podstawie wartości CER. Ponieważ, oszacowana wartość zyskanej długości życia (LYG) była jednakowa w obydwu grupach, to skalkulowane ceną są jednakowe jak w CMA.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie prawdopodobnych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Tertens-AM w ramach wykazu leków refundowanych.

Populację docelową stanowili pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują AML i IND w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach tj. 452 – 511 tys. osób w latach 2015-2017 scenariusza podstawowego.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Rozpatrywano następujące scenariusze analizy:

- scenariusz istniejący - brak refundacji produktu leczniczego Tertens-AM (indapamid/amlodypina) w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego,
- scenariusz nowy - wnioskodawca zakłada dwa warianty: refundacja preparatu złożonego Tertens-AM we wnioskowanym wskazaniu :
  1. w ramach nowej, osobnej grupy limitowej z odpłatnością 30% świadczeniobiorcy (gdzie podstawę limitu stanowiłby lek Tertens-AM 1,5 mg. + 5 mg),
  2. istniejącej grupy limitowej 36.0 (obejmującej droższy z dwóch składników, produktu złożonego Tertens-AM: indapamid) z odpłatnością 30% świadczeniobiorcy (analiza wrażliwości).

Wnioskodawca przyjął 3-letni horyzont czasowy, gdzie w 2. roku refundacji nastąpi stabilizacja rynku ocenianego preparatu. Według założeń Wnioskodawcy, Tertens-AM przejmie [ ] rynku we wnioskowanym wskazaniu na rzecz stosowania AML oraz IND.

Przyjęto założenie o kategorii dostępności refundacyjnej – w aptece na receptę. Założono odpłatność w wysokości 30%, co jest zgodne z zapisami ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 2 lit. c).

Została ustalona cena zbytu netto wynosząca [ ] oraz [ ] odpowiednio dla poszczególnych prezentacji preparatu. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się populacją docelową (w podstawowym scenariuszu liczba pacjentów wyniosła: 452 511 (128 615 – 1 066 889) w 2015 r., 481 107 (136 969 – 1 133 607) w 2016 r. oraz 511 539 (145 873 – 1 204 565) w 2017 r.). W analizie podstawowej przedstawiono dwa warianty: uwzględniający różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy produktem złożonym a politerapią AML oraz IND lub nieuwzględniający wpływu *compliance*. Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2010.

## **Wyniki:**

### Wariant nieuwzględniający różnic w efektach zdrowotnych

W wariantcie podstawowym (refundacja w ramach nowej, osobnej grupy limitowej) oszczędności dla NFZ wyniosą ok.: 60 tys. zł w 2015 r., 93 tys. zł w 2016 r. oraz 92 tys. zł w 2017 r. W ramach analizy wrażliwości, wykazano, że włączenie Tertens-AM do istniejącej grupy limitowej 36.0 wiązałyby się ze znacznie większymi oszczędnościami NFZ, które wynosiłyby ok.: 6,29 mln zł w 2015 r., 8,38 mln zł w 2016 r. i 8,90 mln zł w 2017 r.

W wariantcie podstawowym (refundacja w ramach nowej, osobnej grupy limitowej) oszczędności dla pacjenta wyniosą około: 4,96 mln zł w 2015 r., 6,60 mln zł w 2016 r. 7,01 mln zł w 2017 r. W ramach analizy wrażliwości, wykazano, że włączenie Tertens-AM do istniejącej grupy limitowej 36.0 powodowałoby znacznie mniejsze oszczędności pacjenta, które wynosiłyby ok.: 399 tys. zł w 2015 r., 531 tys. zł w 2016 r. oraz 565 tys. zł w 2017 r.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się bezpośrednio do produktu leczniczego Tertens-AM. Niemniej jednak, zidentyfikowane ogólne wytyczne kliniczne odnoszą się pozytywnie do stosowania preparatów złożonych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, amlodypina i indapamid są również rekomendowane do stosowania w tej populacji pacjentów.

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną odnoszącą się do finansowania odpowiednika Tertens-AM, występującego na rynku francuskim pod nazwą Natrixam. Rekomendacja jest pozytywna, została wydana przez francuską agencję HAS w roku 2014, a zalecany poziom refundacji wynosi 65%.

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

<b>Altman 2011</b>	Altman DG, Bland JM. How to obtain the confidence interval from P value. <i>BMJ</i> 2011; 343:d2090.
<b>Antonopoulos 2008</b>	Antonopoulos S, Kokkoris S, Gerakari S, i wsp. Comparison of monotherapy versus combination antihypertensive therapy in elderly patients with essential hypertension. <i>Angiology</i> . 2008; 59(2): 230-35.
<b>ASH 2013</b>	American Society of Hypertension. <i>Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. Official Journal of the American Society of Hypertension</i> , 2013.
<b>Asplund 1984</b>	Asplund J, Danielson M, Ohman P. Patients compliance in hypertension– the importance of number of tablets. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 1984; 17:547–552.
<b>Bengtsson 1979</b>	Bengtsson C, Schroder G, Malmberg L, Abrahamsson L, Sandrstedt R. Antihypertensive treatment with diuretics and beta-blockers in free and fixed-ratio combination: a clinical trial with oxprenolol/chlorthalidone in a fixed-ratio combination. <i>Clin Ther</i> . 1979;2:114–123.
<b>Brixner 2008</b>	Brixner DI, Jackson KC, Sheng X, i wsp. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free-and fixed-dose combinations. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2008; 24(9): 2597-607.
<b>Bronsert 2013</b>	Bronsert MR, Henderson WG, Valuck R, i wsp. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) study. <i>J Am Board Fam Med</i> . 2013; 26: 529-38.
<b>Calhoun 2009</b>	Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. <i>Hypertension</i> . 2009 Jul;54(1):32-9. Epub 2009 May 26.
<b>D'Agostino 1994</b>	D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, et al. Stroke Risk Profile: Adjustment for Antihypertensive Medication The Framingham Study. <i>Stroke</i> . 1994;25:40-43.
<b>De Smedt 2013</b>	De Smedt D, Clays E, Doyle F, Kotseva K, Prugger C, Pająk A, Jennings C, Wood D, De Bacquer D; On behalf of the EUROASPIRE Study Group. Validity and reliability of three commonly used quality of life measures in a large European population of coronary heart disease patients. <i>Int J Cardiol</i> . 2013 Sep 1;167(5):2294-9.
<b>Dickson 2008a/b</b>	Dickson M, Plauschinat CA. Racial differences in medication compliance and healthcare utilization among hypertensive Medicaid recipients: Fixed-dose vs free-combination treatment. <i>Ethn Dis</i> . 2008; 18(2): 204-9.
<b>Dickson 2008</b>	Dickson M, Plauschinat CA. Racial Differences in Medication Compliance and Healthcare Utilization Among Hypertensive Medicaid Recipients: Fixed-dose vs Free-combination Treatment. <i>Ethnicity&amp;Disease</i> , vol. 18, Spring 2008.
<b>Ebbutt 1979</b>	Ebbutt AF, Elsdon-Dew RW. A multicentre study examining the substitution of Trasidrex for the free combination of Slow-Trasacor and Navidrex-K. <i>J Int Med Res</i> . 1979;7:524–527.
<b>EFFICIENT 2014</b>	Jadhav U, Hiremath J, Namjoshi DJ, i wsp. Blood pressure control with a single-pill combination of indapamide sustained-release and amlodipine in patients with hypertension: the EFFICIENT study. <i>PLoS One</i> . 2014; 9(4): e92955.
<b>ESH/ESC 2013</b>	Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. <i>European Heart Journal</i> . 2013; 34: 2159-219.
<b>Ferrario 2013</b>	Ferrario CM, Panjabi S, Buzinec P, et al. Clinical and economic outcomes associated with amlodipine/renin - angiotensin system blocker combinations. 2013 7: 27 <i>Ther Adv Cardiovasc Dis</i> .
<b>Ferrario 2013</b>	Ferrario CM, Panjabi S, Buzinec P, Swindle JP. Clinical and economic outcomes associated with amlodipine/renin-angiotensin system blocker combinations. <i>Ther Adv Cardiovasc Dis</i> . 2013; 7(1): 27-39.
<b>Forrest 1980</b>	Forrest WA. An open comparison between free and a fixed combination of diuretic and beta-blocker in the management of essential hypertension. <i>J Int Med Res</i> . 1980;8:127–131.
<b>Gerbino 2004</b>	Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. <i>Am J Health Syst Pharm</i> . 2007;64:1279–1283.
<b>Gupta 2010</b>	Gupta A.K, Arshad S, Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed – dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. <i>Hypertension</i> . 2010, 55: 399-407.
<b>Hanon 2013</b>	Hanon O, Asmar R, Marre M. i wsp. Benefit of adding amlodipine 5 mg and 10 mg to indapamide SR in uncontrolled hypertensive patients with diabetes mellitus. Results of the 1-year NESTOR trial. <i>LB01.08 [Abstarkt]. J Hypertens</i> . 2013; 31(Suppl. A): e48.
<b>HAS 2014</b>	<a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13524_NATRIXAM_PIC_INS_Avis2_CT13524.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13524_NATRIXAM_PIC_INS_Avis2_CT13524.pdf</a> [z dn. 18.08.2014]
<b>Hess 2008</b>	Hess G. Medication utilization patterns and hypertension-related expenditures among patients who were switched from fixed-dose to free-combination antihypertensive therapy. <i>PT</i> . 2008; 33: 652–66.
<b>Howard 1994</b>	Howard G, Evans GW, Crouse JR, et al. A prospective reevaluation of transient ischemic attacks as a risk factor

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

	for death and fatal or nonfatal cardiovascular events. <i>Stroke</i> . 1994;25:342-345.
<b>Hypertension Canada 2013</b>	Hackam DG, Quinn RR, Ravani P, Rabi DM, Dasgupta K, Daskalopoulou SS, Khan NA, Herman RJ, Bacon SL, Cloutier L, Dawes M, Rabkin SW, Gilbert RE, Ruzicka M, McKay DW, Campbell TS, Grover S, Honos G, Schiffrin EL, Bolli P, Wilson TW, Feldman RD, Lindsay P, Hill MD, Gelfer M, Burns KD, Vallée M, Prasad GV, Lebel M, McLean D, Arnold JM, Moe GW, Howlett JG, Boulanger JM, Larochelle P, Leiter LA, Jones C, Ogilvie RI, Woo V, Kaczorowski J, Trudeau L, Petrella RJ, Milot A, Stone JA, Drouin D, Lavoie KL, Lamarre-Cliche M, Godwin M, Tremblay G, Hamet P, Fodor G, Carruthers SG, Pylypchuk GB, Burgess E, Lewanczuk R, Dresser GK, Penner SB, Hegele RA, McFarlane PA, Sharma M, Reid DJ, Tobe SW, Poirier L, Padwal RS; Canadian Hypertension Education Program. The 2013 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. <i>Can J Cardiol</i> . 2013 May;29(5):528-42.
<b>ICSI 2012</b>	Luehr D, Woolley T, Burke R, Dohmen F, Hayes R, Johnson M, Kerandi H, Margolis K, Marshall M, O'Connor P, Pereira C, Reddy G, Schlichte A, Schoenleber M. Hypertension diagnosis and treatment. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2012 Nov. 67 p.
<b>Iskenderov 2011</b>	Iskenderov BG, Sisina ON, Burmistrova LF. Selection of rational combinations of indapamide with various of calcium antagonists in patients with arterial hypertension. <i>Kardiologija</i> . 2011; 51(4): 22-7.
<b>JBS 2005</b>	JBS, Joint British Societies. Heart JBS 2: Joint British Societies' Guidelines On Prevention Of Cardiovascular Disease In Clinical Practice. <i>JBS</i> . 2005; 91(5): 1-60.
<b>JNC 2014</b>	James PA, Oparil S, Carter BL, i wsp. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure for adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). <i>Journal of the American Medical Association</i> . 2014; 311(15): 507-20.
<b>Lunde 2012</b>	Lunde L. Can EQ-5D and 15D be used interchangeably in economic evaluations? Assessing quality of life in post-stroke patients. <i>Eur J Health Econ</i> . 2012 Jun 8. [Epub ahead of print].
<b>Mancia 2004</b>	Mancia G, Omboni S. Candesartan plus hydrochlorothiazide fixed combination vs previous monotherapy plus diuretic in poorly controlled essential hypertensive patients. <i>Blood Pressure</i> . 2004;13:11–17.
<b>Marre 2003</b>	Marre M, Puig JG, Kokot F, i wsp. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. <i>J Hypertens</i> . 2004; 22(8): 1613-22.
<b>Marre 2004</b>	Marre M, Puig JG, Kokot F, i wsp. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. <i>J Hypertens</i> . 2004; 22(8): 1613-22.
<b>Matheny 2011</b>	Matheny M, McPheeters ML, Glasser A, Mercaldo N, Weaver RB, Jerome RN, Walden R, McKoy JN, Pritchett J, Tsai C. Systematic Review of Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools. Evidence Synthesis No. 85. AHRQ Publication No. 11-05155-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2011.
<b>Morrow 2000</b>	Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation: An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. <i>Circulation</i> . 2000;102:2031-2037.
<b>Morrow 2010</b>	Morrow DA. Cardiovascular Risk Prediction in Patients With Stable and Unstable Coronary Heart Disease. <i>Circulation</i> . 2010;121:2681-2691.
<b>NATPOL 2011</b>	Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P. Epidemiologia palenia papierosów oraz innych czynników ryzyka chorób układu krążenia w Polsce – badanie NATPOL 2011, IV Konferencja “TytoN albo Zdrowie” im. F. Venuleta, Warszawa, 09.12.2011.
<b>NICE 2011</b>	NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Hypertension - The clinical management of primary hypertension in adults. <i>Clinical Guideline 127</i> . 2011.
<b>Nissinen 1980</b>	Nissinen A, Tuomilehto J. Evaluation of the antihypertensive effect of atenolol in fixed or free combination with chlorthalidone. <i>Pharmatherapeutica</i> . 1980;2:462–468.
<b>Olvera 1991</b>	Olvera R, Moguel R, Meaney E, Gonzalez V, Sanchez S. Use of a combination of lisinopril and hydrochlorothiazide in the treatment of arterial-hypertension. <i>Curr Ther Res Clin Exp</i> . 1991;49:155–161.
<b>Oparil 2009</b>	Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyrman R. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. <i>Clin Ther</i> . 2010 Jul;32(7):1252-69.
<b>PTK 2012</b>	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. <i>Kardiologia Polska</i> . 2012; 70(1): 1-100.
<b>PTK 2013</b>	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. <i>Kardiologia Polska</i> . 2013; 71(3): 27-118.
<b>PTNT 2011</b>	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok. <i>Nadciśnienie tętnicze</i> . 2011; 15(2): 55-82.
<b>Puig 2007</b>	Puig JG, Marre M, Kokot F, i wsp. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. <i>Am J Hypertens</i> . 2007; 20(1): 90-7
<b>Schiavi 2000</b>	Schiavi P, Jochemsen R, Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. <i>Fundam Clin Pharmacol</i> . 2000; 14:

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

	139-46
<b>Schweizer 2007</b>	Schweizer J, Hilsmann U, Neumann G, Handrock R, Klebs S. Efficacy and safety of valsartan 160/HCTZ 25 mg in fixed combination in hypertensive patients not controlled by candesartan 32 mg plus HCTZ 25 mg in free combination. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007;23:2877–2885.
<b>Shaya 2009</b>	Shaya FT, Du D, Gbarayor CM, i wsp. Predictors of compliance with antihypertensive therapy in a high-risk Medicaid population. <i>J Natl Med Assoc.</i> 2009; 101(1): 34-9.
<b>SIGN 2007</b>	SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. 2007.
<b>Solomon 1980</b>	Solomon LR, Dawes PM. Treatment of essential hypertension with a combination of propranolol and bendrofluazide. <i>J Int Med Res.</i> 1980;8: 34–37.
<b>Sullivan 2008</b>	Sullivan PW, Ghushchyan VH, Ben-Joseph R. The impact of obesity on diabetes, hyperlipidemia and hypertension in the United States. <i>Qual Life Res.</i> 2008 Oct;17(8):1063-71. Epub 2008 Sep 8.
<b>Szczeklik 2012</b>	Januszewicz A, Prejbisz A. Nadciśnienie tętnicze w: <i>Interna Szczeklika, Choroby układu krążenia red. Buday A. str. 403-419.</i>
<b>Taylor 2003</b>	Taylor AA, Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCl versus comparable component-based therapy. <i>Congest Heart Fail.</i> 2003;9:324 –332.
<b>WHO 2007</b>	World Health Organization, 2007 Prevention of cardiovascular diseases. Guideline for assessment and management of cardiovascular risk <a href="http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/Prevention_of_Cardiovascular_Disease/en/">http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/Prevention_of_Cardiovascular_Disease/en/</a>
<b>Yang 2010</b>	Yang W, Chang J, Fellers T, et al. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. <i>Current Medical Research &amp; Opinion Vol. 26, No. 9, 2010, 2065–2076.</i>
<b>Yang 2010</b>	Yang W, Chang J, Kahler KH, i wsp. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2010; 26(9): 2065-76.
<b>Zeng 2010</b>	Zeng F, Patel BV, Andrews L, i wsp. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2010; 26(12): 2877-87.

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [redacted] Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza problemu decyzyjnego., [redacted], Kraków 2014.
- Zal. 2. [redacted] Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna., [redacted], Kraków 2014.
- Zal. 3. [redacted] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna. [redacted], Kraków 2014.
- Zal. 4. [redacted], Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia., [redacted] Kraków 2014.