



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum,
losartanum, quinaprilum, ramiprilum,
spironolactonum, telmisartanum i valsartanum
w wybranych wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania
ze środków publicznych leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport nr AOTMiT-OT-434-38/2015

Data ukończenia: 21 stycznia 2016 r.

Wykaz skrótów

- ACE-I** - ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors, inhibitory konwertazy angiotensyny
AE – ang. *adverse events*, zdarzenia niepożądane
Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL – Analiza kliniczna leczenia
AOTMiT, Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB - ang. Angiotensin II Receptor Blockers, antagoniści receptora angiotensyny
b.d. – brak danych
CCS - Canadian Cardiovascular Society
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – ang. *confidence interval*, przedział ufności
DTPA – ang. *diethylene triamine pentaacetic acid*, kwas pentetynowy
eGFR – ang. *estimated glomerular filtration rate*, oszacowana filtracja kłębuszkowa
EMA – European Medicines Agency
FDA – U. S. Food and Drug Administration
GFR – ang. *glomerular filtration rate*, filtracja kłębuszkowa
IS – istotny statystycznie
ITT – ang. *intention- to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes
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.)
LPZ – leki przeciwzapalne
MHM – Ministry of Health Malaysia
nd – nie dotyczy
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE – National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ – niesterydowe leki przeciwzapalne
NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
NS – niewydolność serca
OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans
PAN – pantoprazol
PChN – przewlekła choroba nerek
RAAS – ang. *renin-angiotensin-aldosterone system*, Układ renina-angiotensyna-aldosteron
RCT – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą kontrolną
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
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
UPr/Cr – ang. *urine protein-to-creatinine ratio*, wskaźnik białka do kreatyniny
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 2015 r., poz. 345.)
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	14
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	16
3.1. Interwencja oceniana	16
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	21
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	23
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	23
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	26
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	27
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	36
7. Opinie ekspertów klinicznych	37
8. Podsumowanie	40
9. Załączniki	41
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	41
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji	42
10. Piśmiennictwo	43

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.3.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 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.) zawierające substancję czynną benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.3.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna wraz ze wskazaniem (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 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.) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych oceną	Podmiot odpowiedzialny
Spirolactonum				
Finospir, tabl., 25 mg	30 szt.	5909990965854	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	Orion Corporation
Finospir, tabl., 25 mg	100 szt.	5909990965861		
Finospir, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990965878		
Finospir, tabl., 50 mg	100 szt.	5909990965885		
Finospir, tabl., 100 mg	30 szt.	5909990965977		
Spirolonol, tabl., 25 mg	20 szt.	5909990110216		
Spirolonol, tabl., 25 mg	100 szt.	5909990110223		
Spirolonol 100, tabl. powł., 100 mg	20 szt.	5909990673124		
Verospiron, tabl., 25 mg	20 szt.	5909990117215		Gedeon Richter Plc.
Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 szt.	5909990488414		
Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	5909990488513		Gedeon Richter Plc.
Benazeprilum				
Lotensin, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990118816	leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	Meda Aktiebolag
Lotensin, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990118915		
Lotensin, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990119011		
Enalaprilum				
Enarenal, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990014934	niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
Enarenal, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990014958		
Enarenal, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990015030		
Enarenal, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990015054		
Enarenal, tabl., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990020829		
Enarenal, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990020836		
Quinaprilum				
Accupro 20, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5902023772139	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci od 6 do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci od 6 do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6 do 18 roku życia	Pfizer Europe MA EEIG
Acurenal, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990953882		PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
Accupro 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	5909990707010		Pfizer Europe MA EEIG

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych oceną	Podmiot odpowiedzialny		
Accupro 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	5909990707119		PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.		
Accupro 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 tabl.)	5909991080129				
Accupro 5, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	5909990706914				
Acurenal, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125417				
Acurenal, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125516				
Acurenal, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125615				
AprilGen 10 mg, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990014439				
AprilGen 20 mg, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990014460				
AprilGen 40 mg, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990014507				
AprilGen 5 mg, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990014354				
Pulsaren 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909991165710			Biofarm Sp. z o.o.	
Ramiprilum						
Ivipril, tabl., 2,5 mg	28 tabl.	5909990961955	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL – u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	Bioton SA		
Ivipril, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990961962				
Ivipril, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990961986				
Ivipril, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990961993				
Ivipril, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990962020				
Ivipril, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990962037				
Ramicor, tabl. powł., 2,5 mg	28 tabl.	5909991093280				
Ramicor, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.	5909991093303				
Ramicor, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909991093334				
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991226862				
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997203416				
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997211992				
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997203300				
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997212296				
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571468				
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909990571475				
					Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.	
					Actavis Group PTC ehf.	
				Krka, d.d., Novo mesto		

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych oceną	Podmiot odpowiedzialny
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571499		
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909990571505		
Apo-Rami, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653355		Apotex Europe B.V.
Apo-Rami, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653362		
Apo-Rami, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653379		
Axtil, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337958		Adamed Sp. z o.o.
Axtil, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337972		
Axtil, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337989		
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990661756		Sandoz GmbH
Piramil 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990212170		
Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990212248		
Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990694631		Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990694655		
Polpril, tabl., 2,5 mg	28 szt.	5909990924608		
Polpril, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990924646		
Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990924653		
Ramipril Billev, tabl., 5 mg	28 szt.	5909991070441		Billev Pharma ApS
Ramipril Billev, tabl., 10 mg	28 szt.	5909991070540		
Ramistad 10, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017461		STADA Arzneimittel AG
Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017447		
Ramistad 5, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017454		
Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047987		Recordati Polska sp. z o.o.
Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047949		
Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047963		
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990916016		importer równoległy InPharm Sp. z o.o.
Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990478217		
Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990478316		
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990610525		Actavis Group PTC ehf.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych oceną	Podmiot odpowiedzialny
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610532		
Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990610433		
Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610440		
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990610488		
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610495		
Candesartanum cilexetilum				
Candepres, tabl., 32 mg	28 tabl.	5909990739707	naciśnienie tętnicze u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	Sandoz GmbH
Kangen, tabl., 8 mg	28 szt.	5909991020309		Generics [UK] Ltd.
Kangen, tabl., 16 mg	28 szt.	5909991020507		AstraZeneca AB
Atacand, tabl., 8 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990430017		
Atacand, tabl., 8 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990430024		
Atacand, tabl., 16 mg	14 tabl. (blist.)	5909990430116		
Atacand, tabl., 16 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990430123		Sandoz GmbH
Candepres, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990739592		
Candepres, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990739653		Zentiva, k.s.
Carzap, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990937080		
Carzap, tabl., 8 mg	56 szt.	5909990937103		
Carzap, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990937172		
Carzap, tabl., 16 mg	56 szt.	5909990937196		
Carzap, tabl., 32 mg	28 tabl.	5909990937264		
Kandesar, tabl., 8 mg	28 szt.	5909990962839		Orion Corporation
Kandesar, tabl., 16 mg	28 szt.	5909990962945		
Karbis, tabl., 8 mg	28 szt.	5909990772162		Krka, d.d., Novo mesto
Karbis, tabl., 8 mg	56 tabl.	5909990772179		
Karbis, tabl., 16 mg	28 szt.	5909990772193		
Karbis, tabl., 16 mg	56 tabl.	5909990772209		
Karbis, tabl., 32 mg	28 tabl.	5909990772230		
Ranacand, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990801350	Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.	

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych oceną	Podmiot odpowiedzialny
Ranacand, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990801367		
Losartanum				
Losartan KRKA, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	5909990956647	naciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	Krka, d.d., Novo Mesto
Losartan KRKA, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	5909990956654		123ratio Sp. z o.o.
Losartanum 123ratio, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	5909990862238		Zentiva a.s.
Lozap 50, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	5909991226671		Apotex Europe B.V.
Apo-Lozart, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990702886		MSD Polska Sp. z o.o.
Cozaar, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990674411		Sandoz GmbH
Cozaar, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991073428		Orion Corporation
Lakea, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991108212		Krka, d.d., Novo mesto
Loreblok, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990770601		
Lorista, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990638659		
Lorista, tabl. powl., 50 mg	56 tabl.	5909990649112		
Lorista, tabl. powl., 50 mg	84 tabl. (6 blist.po 14 szt.)	5909990649129		
Lorista, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990818914		
Losacor, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991055110		
Losagen, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990639885		Generics [UK] Ltd.
Losargamma, tabl. powl., 50 mg	28 tabl. powl.	5909990947164		Woerwag Pharma GmbH & Co. KG
Losartan Bluefish, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990760770		luefish Pharmaceuticals AB
Losartic, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990621439		Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Lozap 50, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	5909990573905		Zentiva a.s.
Presartan, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990724345		PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
Presartan, tabl. powl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990724352		
Rasoltan 50 mg, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990085644	Actavis Group hf.	
Sarve 50 mg, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990045594	Recordati Polska Sp. z o.o.	
Sortabax, tabl. powl., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990766673		
Sortabax, tabl. powl., 100 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990766680	Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.	

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych oceną	Podmiot odpowiedzialny
Stadazar, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990079575		Adamed Sp. z o.o.
Xartan, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990481118		
Telmisartanum				
Actelsar, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990891832	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	Actavis Group PTC ehf.
Actelsar, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990891863		Boehringer Ingelheim International GmbH
Micardis, tabl., 80 mg	14 tabl.	5901878600147		Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Micardis, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990440726		
Micardis, tabl., 80 mg	14 szt.	5909990440818		Bayer Pharma AG
Micardis, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990440825		Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
Polsart, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990936670		
Polsart, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990936700		Apotex Europe B.V.
Pritor, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990463428		Egis Pharmaceuticals PLC
Pritor, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990463527		
Telmabax, tabl., 40 mg	28 szt.	5909991060220		Mylan S.A.S.
Telmabax, tabl., 80 mg	28 szt.	5909991060268		
Telmisartan Apotex, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990992058		Sandoz GmbH
Telmisartan Apotex, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990992065		
Telmisartan EGIS, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	5909991036768		123ratio Sp. z o.o.
Telmisartan EGIS, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	5909991036867		
Telmisartan EGIS, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	5909991229801		Biofarm Sp. z o.o.
Telmisartan Mylan, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909991018436		
Telmisartan Sandoz, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990840472		
Telmisartan Sandoz, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990840557		
Telmisartanum 123ratio, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990821792		
Telmisartanum 123ratio, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990821839		
Telmix, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990974863		
Telmix, tabl., 40 mg	56 tabl.	5909990974887		
Telmix, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990974979		

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych oceną	Podmiot odpowiedzialny
Telmix, tabl., 80 mg	56 tabl.	5909990974993		Adamed Sp. z o.o.
Telmizek, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990902002		
Telmizek, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990902095		
Tezeo, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990818082		Zentiva, k.s.
Tezeo, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990818150		
Tezeo, tabl., 40 mg	56 tabl.	5909991086626		
Tezeo, tabl., 80 mg	56 tabl.	5909991086633		
Tolura, tabl., 40 mg	56 tabl.	5909997077628		Krka, d.d., Novo mesto
Tolura, tabl., 40 mg	84 tabl.	5909997077635		
Tolura, tabl., 80 mg	56 tabl.	5909997077697		
Tolura, tabl., 80 mg	84 tabl.	5909997077703		
Tolura, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909997077604		
Tolura, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909997077673		
Zanacodar, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990941841		
Zanacodar, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990941926		
Valsartanum				
Apo-Valsart, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990870561	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	Apotex Europe B.V.
Apo-Valsart, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990870905		
Avasart, tabl. powl., 80 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990773695		Polfarmex SA
Avasart, tabl. powl., 160 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990773763		
Axudan, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990830961		
Axudan, tabl. powl., 80 mg	56 szt.	5909990830985		
Axudan, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990831067		
Axudan, tabl. powl., 160 mg	56 szt.	5909990831081		
Axudan, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	5909990831159		
Axudan, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	5909991225971		
Axudan, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	5909991225988		
Axudan, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	5909991230395		

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych oceną	Podmiot odpowiedzialny	
Bespres, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990751594		Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	
Bespres, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990751877			
Diovan, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990929115		Novartis Poland Sp. z o.o.	
Diovan, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990929214			
Diovan, tabl. powł., 160 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990929238			
Nortivan, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	5909990726776		Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.	
Nortivan, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909990726844			
Tensart, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990681877		Egis Pharmaceuticals PLC	
Tensart, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990682065			
Valsacor 160, tabl. powł., 160 mg	60 tabl.	5909990818983		Krka, d.d., Novo mesto	
Valsacor 160, tabl. powł., 160 mg	90 tabl.	5909990818990			
Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990074969			
Valsacor 320, tabl. powł., 320 mg	28 tabl.	5909990779147			
Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 320 mg	28 szt.	5909991216306			
Valsacor 80, tabl. powł., 80 mg	60 tabl.	5909990818853			
Valsacor 80, tabl. powł., 80 mg	90 tabl.	5909990818860			
Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990074945			
Valsargen, kaps. twarde, 80 mg	28 kaps.	5909990856954			Generics [UK] Ltd.
Valsargen, kaps. twarde, 160 mg	28 kaps.	5909990857081			
Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 80 mg	28 szt.	5909990810635			123ratio Sp. z o.o.
Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 160 mg	28 szt.	5909990810697			
Valsartan Aurobindo, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909990986057		Aurobindo Pharma (Malta) Limited	
Valsartan Ranbaxy, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909990959952		Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.	
Valsartan Ranbaxy, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909990959976			
Valsotens, tabl. powł., 160 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990693276		Actavis Group PTC ehf.	

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych oceną	Podmiot odpowiedzialny
Valtap, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909990804542		Zentiva, k.s.
Valtap, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909990804580		Zentiva, k.s.
Valtap, tabl. powł., 80 mg	56 szt.	5909991088101		Zentiva, k.s.
Valtap, tabl. powł., 160 mg	56 szt.	5909991088118		Zentiva, k.s.
Valzek, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909991202286		Celon Pharma S.A.
Valzek, tabl., 160 mg	28 tabl.	5909991202330		Celon Pharma S.A.
Vanatex, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909990827459		Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Vanatex, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909990827480		Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Walsartan KRKA, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909991002794		Krka, d.d., Novo mesto
Walsartan KRKA, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909991003081		Krka, d.d., Novo mesto

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.3.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazane w rozdziale 1. technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiących integralną część niniejszego opracowania raportów nr AOTM-DS-434-6/2013 (treść identyczna jak w raporcie AOTM-DS-434-16/2013), AOTM-DS-434-15/2013 oraz AOTM-RK-434-4/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kontem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.3.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań.

Tabela 2. Wyniki aktualizacji wcześniejszych opracowań

Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniach Agencji nr AOTM-DS-434-6/2013, AOTM-DS-434-15/2013 oraz AOTM-RK-434-4/2013.
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 nowe wytyczne praktyki klinicznej skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie zawartych w opracowaniu nr AOTM-DS-434-6/2013, AOTM-DS-434-15/2013 oraz AOTM-RK-434-4/2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy dowody naukowe nieuwzględnione w poprzednich opracowaniach Agencji. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi nowymi dowodami naukowymi opisano w rozdziale 0niniejszego opracowania.
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Ze względu na brak danych niemożliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Patrz raporty nr AOTM-DS-434-6/2013, AOTM-DS-434-15/2013 oraz AOTM-RK-434-4/2013.

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości

Substancja czynna	Wskazanie	Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu			
		Nr opinii	Data opinii	Treść opinii	Uzasadnienie opinii
Benazeprilum	leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	341/2013	09.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia, oraz skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających atenololum w nadciśnieniu tętniczym u dzieci do 18 roku życia. Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum oraz telmisartanum nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z GFR < 30 ml/min/1.73m ² .
		385/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: benazeprilum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu renoprotekcyjnym u dzieci do 18 roku życia.	Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: benazeprilum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia. Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających benazeprilum, nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z GFR < 30 ml/min/1.73m ² .

Substancja czynna	Wskazanie	Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu			
		Nr opinii	Data opinii	Treść opinii	Uzasadnienie opinii
Candesartanum cilexetilum	nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	341/2013	09.12.2013	Patrz treść opinii dla benazeprilum.	Patrz uzasadnienie dla benazeprilum.
		386/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: candesartanum cilexetilum, w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających candesartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek i leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia. Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających candesartanum nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z GFR < 30 ml/min/1.73m ² .
Enalaprilum	niewydolność serca inna niż określona w ChPL – u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	396/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: enalaprilum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w przypadku niewydolności serca innej niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekłej chorobie nerek innej niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; w leczeniu renoprotekcyjnym u dzieci do 18 roku życia.	Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających enalaprilum w przewlekłej chorobie nerek i leczeniu renoprotekcyjnym i/lub niewydolności serca – u dzieci do 18 roku życia. Jednocześnie Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z GFR < 30 ml/min/1.73m ²
Losartanum	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL – u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia	341/2013	09.12.2013	Patrz treść opinii dla benazeprilum.	Patrz uzasadnienie dla benazeprilum.
		407/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: losartanum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia.	Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających losartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia. Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających losartanum nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z GFR < 30 ml/min/1.73m ² .

Substancja czynna	Wskazanie	Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu			
		Nr opinii	Data opinii	Treść opinii	Uzasadnienie opinii
Quinaprilum	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci od 6 do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci od 6 do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6 do 18 roku życia	341/2013	09.12.2013	Patrz treść opinii dla benazeprilum.	Patrz uzasadnienie dla benazeprilum.
		418/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną; quinaprilum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nadciśnieniu tętniczym innym niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekłej chorobie nerek innej niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; w leczeniu renoprotekcyjnym dzieci do 18 roku życia.	Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających quinaprilum w przewlekłej chorobie nerek i leczeniu renoprotekcyjnym i/lub nadciśnieniu tętniczym innym niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia. Jednocześnie Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z GFR< 30 ml/min/1.73m ² .
Ramiprilum	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	341/2013	09.12.2013	Patrz treść opinii dla benazeprilum.	Patrz uzasadnienie dla benazeprilum.
		419/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną; ramiprilum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. przewlekłej chorobie nerek innej niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; w leczeniu renoprotekcyjnym dzieci do 18 roku życia.	Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających ramiprilum w przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym i/lub niewydolności serca – u dzieci do 18 roku życia. Jednocześnie Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z GFR< 30 ml/min/1.73m ² .

Substancja czynna	Wskazanie	Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu			
		Nr opinii	Data opinii	Treść opinii	Uzasadnienie opinii
Spironolactonum	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	314/2013	18.11.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje acebutololum, amiloridum + hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum, indapamidum, metoprololum, propranololum oraz spironolactonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	<p>Analizując aktualne wytyczne dotyczące zastosowania leków w nadciśnieniu tętniczym w populacji pediatrycznej, można stwierdzić, że pozytywne rekomendacje odnoszą się do diuretyków (amilorid, hydrochlorotiazyd, furosemid, spironolacton) betablokerów (metoprolol, propranolol) blokerów kanału wapnia (amlodypina) inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz blokerów receptora angiotensyny.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa i skuteczności ocenianych interwencji jest bardzo ograniczona ze względu na brak badań w populacji pediatrycznej.</p> <p>Oszacowana wielkość populacji docelowej dla nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu przewlekłej choroby nerek różni się, w przypadku niektórych substancji czynnych, w zasadniczy sposób od danych uzyskanych od NFZ. Biorąc pod uwagę wartość refundacji za rok 2012 u pacjentów poniżej 18 roku życia tj. 513 404 PLN oraz dane od stycznia do września 2013r. tj. 412 192 PLN, należy przypuszczać, że wydatki prognozowane na lata następne będą na podobnym poziomie.</p> <p>Odnaleziono 12 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dla tej grupy leków.</p>
		321/2013	25.11.2015	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną spironolactonum we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL: leczenie objawowe niewydolności nerek - u dzieci do 18 roku życia.	Spironolactonum od ok. 50 lat jest znany i stosowany w oparciu o doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży. Lek jest przeciwwskazany w ostrej lub szybko narastającej niewydolności nerek. W przewlekłej niewydolności nerek brak silnych dowodów naukowych wskazujących na jego przewagę nad innymi lekami diuretycznymi, przy znacznej liczbie zdarzeń niepożądanych zwłaszcza z zakresu zaburzeń składu elektrolitów krwi.
		322/2013	25.11.2015	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną spironolactonum we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL: u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, a także z pozawałową dysfunkcją skurczową.	Skuteczność spironolactonum jest potwierdzona silnymi dowodami naukowymi i wieloletnim doświadczeniem klinicznym. Spironolactonum obniża znacząco liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zmniejsza śmiertelność całkowitą. Korzyści te przeważają nad zjawiskami niepożądanymi w postaci hiperkalemii, bólu w klatce piersiowej i ginekomastii.

Substancja czynna	Wskazanie	Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu			
		Nr opinii	Data opinii	Treść opinii	Uzasadnienie opinii
		421/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających spironolactonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.	Analizując aktualne wytyczne dotyczące zastosowania leków w nadciśnieniu tętniczym w populacji pediatrycznej, można stwierdzić, że pozytywne rekomendacje odnoszą się do diuretyków (amilorid, hydrochlorotiazyd, furosemid, spironolakton), betablokerów (metoprolol, propranolol), blokerów kanału wapnia (amlodypina), inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz blokerów receptora angiotensyny. Analiza bezpieczeństwa i skuteczności ocenianych interwencji jest bardzo ograniczona ze względu na brak badań w populacji pediatrycznej.
Telmisartanum	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	341/2013	09.12.2013	Patrz treść opinii dla benazeprilum.	Patrz uzasadnienie dla benazeprilum.
		423/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: telmisartanum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia.	Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia. Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających telmisartanum nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z GFR < 30 ml/min/1.73m ² .
Valsartanum	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL – u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	341/2013	09.12.2013	Patrz treść opinii dla benazeprilum.	Patrz uzasadnienie dla benazeprilum.
		426/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: valsartanum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia.	Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających valsartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia. Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających valsartanum nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z GFR < 30 ml/min/1.73m ² .

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Wg eksperta ankietowanego przez Agencję, zarówno leki z grupy ACEI jak i ARB są lekami pierwszego rzutu u dzieci zwłaszcza z nadciśnieniem pierwotnym, oraz lekami z wyboru w nefroprotekcji. Lekami alternatywnymi w leczeniu nadciśnienia są blokery kanałów wapniowych stosowane jako leki drugiego rzutu lub do leczenia skojarzonego z blokerami RAAS.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Guidelines Clearinghouse,
- Guidelines International Network (GIN),
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)
- European Society of Hypertension (ESH)
- KIDNEY DISEASE | IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO)
- Canadian Cardiovascular Society (CCS)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 7 stycznia 2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Opisano jedynie wytyczne nieuwzględnione w poprzednich raportach przygotowanych w Agencji. Uwzględniano wytyczne opublikowane po dacie przekazania poprzednich opracowań Agencji nr AOTM-DS-434-6/2013, AOTM-DS-434-15/2013 oraz AOTM-RK-434-4/2013 lub nieuwzględnione w tychże opracowaniach.

Tabela 4. Wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianych wskazań

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
MHM 2014 (Malezja)	Wytyczne dotyczące niewydolności serca	<p><u>W leczeniu niewydolności serca u dzieci kierowano się informacjami dotyczącymi leczenia osób dorosłych.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • diuretyki pętlowe - są podstawą leczenia u pacjentów z przeciążeniem objętościowym, (np. lewy lub prawy przeciek i/lub zastój w krążeniu płucnym. Powinny być stosowane ostrożnie, jeśli NS nie jest to spowodowane przeciążeniem naczyniowym. • digoksyna - stosowana jest głównie u pacjentów z upośledzoną funkcją komór. • leki redukujące obciążenie następcze - kaptopryl i enalapril poprawiają hemodynamikę i objawy NS. Stosować ostrożnie u noworodków, zaczynając od niskich dawek. Milrinon ma działanie rozszerzające naczynia co ma zastosowanie w okresie pooperacyjnym. • środki inotropowe - noradrenaliny, dopaminy i dobutaminy są stosowane w ostrej niewyównanej niewydolności serca. Leki te są mniej skuteczne u noworodków w porównaniu z niemowlętami i dziećmi.
CCS 2013 (Kanada)	Wytyczne dotyczące diagnozy, badania i leczenia niewydolności serca u dzieci (podano informacje dla niewydolności przewlekłej)	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie ACE-I jest wskazane u dzieci z NS związaną z chorobą pierwotną mięśnia sercowego lewej komory. <ul style="list-style-type: none"> ○ W zaawansowanej NS wprowadzenie ACE-I powinno nastąpić po ustabilizowaniu się objawów NS za pomocą leków moczopędnych i równocześnie z wycofaniem leczenia inotropowego. Zwiększanie dawki może następować bezpiecznie przez 3-10 dni w warunkach szpitalnych i jeszcze wolniej w warunkach ambulatoryjnych. ○ Kaptopryl jest lekiem pierwszego wyboru u większości niemowląt, enalapryl jest odpowiedni dla dzieci starszych niż 2 lata. ○ U starszych dzieci o stabilnym statusie hemodynamicznym, dłużej działające terapie ACE-I, takie jak ramipryl i perindopryl, można uznać za przydatne dla zwiększenia adherencji. • Leczenie antagonistami β-adrenergicznymi (np. karwedilol, metoprolol lub bisoprolol) może być stosowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej dysfunkcji skurczowej lewej komory. • Leczenie antagonistą aldosteronu jest uzasadnione u dzieci z przewlekłą skurczową NS, o ile czynność nerek jest prawidłowa lub lekko upośledzona. <p><i>Ścisłe monitorowanie czynności nerek i stężenia potasu w surowicy jest wymagane, w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów aldosteronu i ACE-I.</i></p>
KDIGO 2012 (Światowe)	Wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego krwi u dzieci z PChN	<p>Należy rozpocząć leczenie obniżające ciśnienie krwi kiedy jego wartość utrzymuje się powyżej 90. percentyla dla wieku, płci i wzrostu. Obniżanie ciśnienia krwi ma na celu osiągnięcie stałych wartości ciśnienia poniżej 50 percentyla dla wieku, płci i wzrostu, chyba, że osiągnięcie tych celów jest ograniczone przez występowanie objawów niedociśnienia. • ARB i ACE-I należy stosować u dzieci z PChN u których wskazane jest podawanie leków obniżających ciśnienie krwi, bez względu na poziom białkomoczu.</p>

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

W dniu 07.01.2016 r. analityk Agencji przeprowadził przegląd systematyczny w celu określenia efektywności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa ocenianych substancji czynnych we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych wykonano w bazie Cochrane Library. Strategię wyszukiwania (zamieszczone w załącznikach) oparto na słowach kluczowych dotyczących populacji i interwencji. Uwzględniano badania opublikowane po 1 stycznia 2013 r. (daty zakończenia poprzednich raportów to listopad i grudzień 2013 r.).

Dodatkowo, sprawdzono referencje odnalezionych badań oraz zapytano ekspertów klinicznych o wskazanie publikacji właściwych dla rozpatrywanej technologii medycznej.

Selekcję prowadzono dwuetapowo przez 2 analityków, najpierw po tytułach i abstraktach, a następnie po pełnych tekstach publikacji. Proces selekcji badań przedstawiono w postaci diagramu PRISMA (załącznik).

Do niniejszej analizy klinicznej włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji publikacji.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<ol style="list-style-type: none"> 1. nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6 rż (Candesartanum cilexetilum) 2. nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci od 6 do 18 rż (quinaprilum) 3. nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 rż (Losartanum, spironolactonum, Telmisartanum) 4. nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 rż (valsartanum) 5. niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 rż (enalaprilum) 6. leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia (benazepril, Candesartanum cilexetilum, Enalaprilum, Quinaprilum, Telmisartanum) 7. leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 rż (Losartanum, Ramiprilum) 8. przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 rż (Candesartanum cilexetilum, Enalaprilum, Telmisartanum, Valsartanum) 9. przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 rż (Losartanum, Ramiprilum) 10. przewlekła choroba nerek u dzieci od 6 do 18 rż (quinaprilum) 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Interwencja	Substancje czynne (postać doustna): benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum, valsartanum	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Komparator	Nie określono	Nie określono
Punkty końcowe	Istotne klinicznie	Nie określono
Typ badania*	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy Systematyczny przegląd badań obserwacyjnych Badania eksperymentalne: <ul style="list-style-type: none"> – Badania z grupą kontrolną z randomizacją – Badania z grupą kontrolną z pseudorandomizacją – Badania z grupą kontrolną bez randomizacji Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: <ul style="list-style-type: none"> – Prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną – Prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną – Retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną – Badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) 	Badania opisowe Badania dostępne jedynie w postaci abstraktów lub posterów

* Zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych HTA” http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1_04012010.pdf

Ostatecznie do analizy klinicznej włączono:

- w ramach oceny skuteczności klinicznej: 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (Chaturvedi 2014 – populacja: nadciśnienie tętnicze) i 2 badania RCT (Webb 2013 – populacja: syndromem Alporta, Hari 2013 – populacja: przewlekła choroba nerek)
- w ramach oceny skuteczności praktycznej: nie odnaleziono badań.
- w ramach oceny bezpieczeństwa: 2 badania RCT (Webb 2013, Hari 2013).

Nie odnaleziono badań oceniających poniższe substancje czynne: benazepril, candesartan, quinapril, ramipril, spironolactonum, valsartanum.

Charakterystykę włączonych badań i ich wyniki opisano w tabelach poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia i wykluczenia	Interwencja	Punkty końcowe
Webb 2013 Sponsor: Merck Sharp & Dohme Corp.	Typ: Badanie RCT, otwarte Follow-up: średnia 997 dni	Pacjenci pediatryczni z syndromem Alporta (postępujące schorzenie nerek), N=27	Kryteria włączenia: eGFR >30 l/min/1.73 m ² wg wzoru Schwartza. Kryteria wykluczenia: wykluczano dzieci po przeszczepie nerek; pacjenci nie mogli stosować leków z grup ACEI, ARB czy leków obniżających ciśnienie innych niż stosowane w badaniu w ciągu 28 dni od randomizacji.	<ul style="list-style-type: none"> • losartan (0,44 – 2,23 mg/kg/dz), n=15 • enalapryl (0,07 – 0,72 mg/kg/dz), n=12 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana we wskaźniku białka do kreatyniny (UPr/Cr) po 3 latach leczenia ratio • Zmiana w eGFR (oszacowana filtracja kłębuszkowa), wg równania Schwartza, po 3 latach leczenia. • Bezpieczeństwo, ze szczególnym uwzględnieniem dysfunkcji nerek, obrzęku naczynioruchowego, hiperkaliemii i hipotensji.
Hari 2013 Sponsor: brak	Typ: Badanie RCT prospektywne, jednoośrodkowe, otwarte Okres obserwacji: 1 rok	Pacjenci z PChN w stadium 3 i 4, N=41	Kryteria włączenia: Dzieci od 2 do 18 lat z GFR 15-60 l/min /1,73 m ² , z lub bez nadciśnienia i białkomoczem. Kryteria wykluczenia: nadciśnienie tętnicze 2 stopnia, stężenie potasu w surowicy > 5,5 mEq/L, zwężenie tętnicy nerkowej, terapia ACE-I lub ARB lub NLPZ w ciągu ostatnich 2 miesięcy, operacja uropatii zaporowej, terapia lekami immunosupresyjnymi w ostatnim 6 m-cy.	<ul style="list-style-type: none"> • enalapryl (0,4 mg/kg/d), n=20 • brak enalaprylu, n=21 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana GFR w badaniu z użyciem 99mTc-DTPA • stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPr/Cr). <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie wyniku złożonego (30% spadek GFR lub schyłkowa niewydolność nerek) • wyniki skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi z zakresu odchylenia standardowego.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądu systematycznego z metaanalizą włączonego do przeglądu systematycznego Agencji

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji
Chaturvedi 2014 Sponsor: Cochrane Collaboration	Cel: ocena skuteczności dawek leków na nadciśnienie u dzieci Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 2013	Populacja: pierwotne lub wtórne nadciśnienie u dzieci (do 18 rż) Interwencja: leki obniżające ciśnienie krwi (monoterapia lub politerapia) Komparatory: placebo, leki obniżające ciśnienie krwi (monoterapia) Punkty końcowe: I-rzędowe: zmiana ciśnienia skurczowego, zmiana ciśnienia rozkurczowego, zmiana

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji
		<p>ciśnienia skurczowego (monitoring 24-godzinny), zmiana ciśnienia rozkurczowego (monitoring 24-godzinny),</p> <p><u>II-rzędowe</u>: nocne wahania ciśnienia i wpływ ładunku ciśnienia tętniczego na 24-godzinny monitoring ciśnienia tętniczego w warunkach laboratoryjnych; regresja hipertrofii lewej komory lub grubości ściany lewej komory; wpływ na progresję przewlekłej choroby nerek lub niewydolność nerek lub proteinurię lub albuminurię; zmiana w retinopatii; zmiana rytmu zatokowego, rzutu serca, systemowego oporu naczyniowego; zmiana poziomu kreatyniny w surowicy, potasu w surowicy, kwasu moczowego w surowicy, glukozy we krwi, cholesterolu i trójglicerydów we krwi; liczba zdarzeń niepożądanych; stosowanie się do zaleceń terapeutycznych</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>

Wyniki włączonych badań zamieszczono w kolejnych dwóch tabelach.

Tabela 8. Wyniki badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Skuteczność kliniczna							Bezpieczeństwo
Hari 2013	Punkt końcowy	Zmiany parametrów w ciągu:						Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu grupach. Jeden pacjent w grupie enalaprylu został wycofany z powodu hiperkalemii.
		6 m-cy			12 m-cy			
		Enalapril	brak enalaprylu	p	Enalapril	brak enalaprylu	p	
	DTPA GFR (mL/min/1,73 m ²)	22,4±7,6	20,1±9,5	0,53	22,6±5,8	25,3±10,7	0,42	
	Spadek GFR (mL/min/1,73 m ²)	-	-	-	3,0±4,2	4,2±5,1	0,51	
	UPr/Cr (mg/mg)	1,2±1,6	1,9±1,0	0,38	0,57±0,56	1,7±1,5	0,01	
	Zmiana procentowa proteinurii	57,3±40,1	-56,9±97	0,01	65,8±40,5	-199±345	0,0005	
	Ciśnienie skurczowe SDS	0,54±1,0	1,29±1,26	0,05	0,56±0,89	1,16±0,82	0,07	
	Ciśnienie rozkurczowe SDS	0,68±0,85	1,26±0,95	0,06	0,81±0,81	1,45±0,68	0,03	
	Stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dL)	2,2±0,9	2,5±1,7	0,44	2,1±0,9	2,5±1,5	0,46	
Stężenie potasu w surowicy (mEq/L)	5,1±0,4	4,7±0,6	0,01	5,1±0,5	4,8±0,9	0,23		
Punkt końcowy	Wyniki dla enalaprylu w porównaniu z brakiem leczenia enalaprylem							
	Współczynnik regresji ± SE		95% CI	p				
	Spadek GFR		-0,78±1,43	-3,59; 2,03		0,58		
Wynik złożony		-0,83±0,80		-2,40±0,73		0,29		

Badanie	Skuteczność kliniczna					Bezpieczeństwo
	Zmiana procentowa proteinurii	nieskorygowana	179,4±48,4	84,6; 274,3	<0,001	
		skorygowana dla ciśnienia krwi	198,5±51,5	97,5; 299,3	<0,001	
	Ciśnienie skurczowe SDS		- 0,54±0,27	-1,07; -0,01	0,04	
	Ciśnienie rozkurczowe SDS		- 0,45±0,24	-0,92; 0,02	0,06	
	Stężenie potasu w surowicy (mEq/L)		0,23±0,13	-0,02; 0,49	0,07	
Webb 2013	<p>Srednia zmiana procentowa w UPr/Cr Losartan: wzrost 1,1% Enalapril: redukcja 13,9% Stosunek średnich geometrycznych: 1,2 (95% CI: 0,7; 2,0)</p> <p>Srednia zmiana procentowa w eGFR Losartan: -6,4 ml/min/1,73 m² Enalapril: -9,1 ml/min/1,73 m² Różnica: 2,7 ml/min/1,73 m² [95% CI: -33,8; 39,2]</p> <p>Średnia zmiana SBP: Losartan: 5,2 mmHg (95% CI: -2,1; 12,5) Enalapril: 2,4 mmHg (95% CI: -5,3; 10,1) Różnica: 2,8 mmHg (95% CI: -7,2; 12,8).</p> <p>Średnia zmiana DBP: Losartan: 1,3 mmHg (95% CI: -6,0; 8,6) Enalapril: 3,3 mmHg (95% CI: -4,7; 11,3) Różnica: -2,0 mmHg (95% CI: -12,4; 8,4).</p>					<p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ZN) była niska i porównywalna w obu grupach. W grupie losartanu u 11 pacjentów stwierdzono występowanie ZN, w grupie enalaprilu u 10. Działania niepożądane związane z lekiem stwierdzono u 2 pacjentów stosujących losartanu i u 3 stosujących enalapril.</p> <p>Nie stwierdzono występowania ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.</p> <p>Nie stwierdzono zgonów. Nie stwierdzono przypadków obrzęku naczynioruchowego.</p> <p>Częstotliwość występowania dysfunkcji nerek, hipotensji i hiperkaliemii były niskie.</p>

Tabela 9. Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Skuteczność kliniczna
Chaturvedi 2014	<p>Skurczowe ciśnienie krwi: Telmisartan (wysoka dawka) vs placebo: -8,50 (95% CI: -13,79; -3,21) – istotna statystycznie przewaga telmisartanu Telmisartan (niska dawka) vs placebo: -3,60 (95% CI: -9,09; 1,89) - różnica nieistotna statystycznie</p> <p>Rozkurczowe ciśnienie krwi: Telmisartan (wysoka dawka) vs placebo: -4,80 (95% CI: -9,50; -0,10) – istotna statystycznie przewaga telmisartanu Telmisartan (niska dawka) vs placebo: -4,50 (95% CI: -9,40; 0,40) – różnica nieistotna statystycznie</p>

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL: działania niepożądane

Informacje te znajdują się w poprzednich opracowaniach Agencji nr: AOTM-DS-434-6/2013, AOTM-DS-434-15/2013 oraz AOTM-RK-434-4/2013.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

W ramach aktualizacji informacji przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianych substancji czynnych na stronach URPL, EMA i FDA opublikowanych po 01.12.2013 r. Nie odnaleziono żadnych informacji.

Aktualizacja

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa – patrz raporty nr AOTM-DS-434-6/2013, AOTM-DS-434-15/2013 oraz AOTM-RK-434-4/2013.

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 10. Zestawienie produktów leczniczych zawierających oceniane substancje czynne, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy o refundacji - na podstawie Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	Wysokość limitu	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton								
Spironolactonum								
Finospir, tabl., 25 mg	30 szt.	5909990965854	7,02	7,37	8,95	5,31	30%	5,23
Finospir, tabl., 25 mg	100 szt.	5909990965861	15,12	15,88	20,02	17,69	30%	7,64
Finospir, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990965878	9,18	9,64	12,51	10,61	30%	5,08
Finospir, tabl., 50 mg	100 szt.	5909990965885	27,54	28,92	35,37	35,37	30%	10,61
Finospir, tabl., 100 mg	30 szt.	5909990965977	16,74	17,58	22,24	21,22	30%	7,39
Spironol, tabl., 25 mg	20 szt.	5909990110216	5,35	5,62	6,67	3,54	30%	4,19
Spironol, tabl., 25 mg	100 szt.	5909990110223	18,68	19,61	23,75	17,69	30%	11,37
Spironol 100, tabl. powł., 100 mg	20 szt.	5909990673124	10,04	10,54	14,15	14,15	30%	4,25
Verospiron, tabl., 25 mg	20 szt.	5909990117215	5,4	5,67	6,72	3,54	30%	4,24
Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 szt.	5909990488414	9,72	10,21	13,08	10,61	30%	5,65
Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	5909990488513	15,66	16,44	21,1	21,1	30%	6,33
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone								
Benazeprilum								
Lotensin, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990118816	15,64	16,42	17,45	3,5	ryczałt	17,15
Lotensin, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990118915	20,57	21,6	23,65	7	ryczałt	20,63
Lotensin, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990119011	28,08	29,48	33,04	14	ryczałt	27
Enalaprilum								
Enarenal, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990014934	2,91	3,06	3,89	2,81	ryczałt	3,89
Enarenal, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990014958	5,31	5,58	7,23	5,63	ryczałt	4,8
Enarenal, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990015030	4,26	4,47	6,12	5,63	ryczałt	3,69

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	Wysokość limitu	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Enarenal, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990015054	8,37	8,79	11,77	11,25	ryczałt	6,92
Enarenal, tabl., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990020829	14,58	15,31	20,12	20,12	ryczałt	12,8
Enarenal, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990020836	7,88	8,27	11,25	11,25	ryczałt	6,4
Quinaprilum								
Accupro 20, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5902023772139	12,66	13,29	15,45	7,5	ryczałt	12,22
Acurenal, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990953882	25,92	27,22	30,93	15	ryczałt	24,46
Accupro 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	5909990707010	13,39	14,06	15,17	3,75	ryczałt	14,62
Accupro 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	5909990707119	17,17	18,03	20,19	7,5	ryczałt	16,96
Accupro 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 tabl.)	5909991080129	26,3	27,62	31,18	14	ryczałt	25,14
Accupro 5, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	5909990706914	10,8	11,34	11,89	1,88	ryczałt	11,89
Acurenal, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125417	8,1	8,51	9,06	1,88	ryczałt	9,06
Acurenal, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125516	11,18	11,74	12,85	3,75	ryczałt	12,3
Acurenal, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125615	15,34	16,11	18,27	7,5	ryczałt	15,04
AprilGen 10 mg, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990014439	10,8	11,34	12,45	3,75	ryczałt	11,9
AprilGen 20 mg, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990014460	12,64	13,27	15,43	7,5	ryczałt	12,2
AprilGen 40 mg, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990014507	25,27	26,53	30,23	15	ryczałt	23,76
AprilGen 5 mg, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990014354	8,1	8,51	9,06	1,88	ryczałt	9,06
Pulsaren 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909991165710	12,84	13,48	15,64	7,5	ryczałt	12,41
Ramiprilum								
Ivipril, tabl., 2,5 mg	28 tabl.	5909990961955	3,46	3,63	5,17	5,17	ryczałt	3,2
Ivipril, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990961962	3,67	3,85	5,49	5,49	ryczałt	3,2
Ivipril, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990961986	7,02	7,37	10,19	10,19	ryczałt	5,97
Ivipril, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990961993	7,45	7,82	10,8	10,8	ryczałt	6,4
Ivipril, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990962020	13,93	14,63	19,22	19,22	ryczałt	11,95
Ivipril, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990962037	15,01	15,76	20,57	20,57	ryczałt	12,8
Ramicor, tabl. powl., 2,5 mg	28 tabl.	5909991093280	2,75	2,89	4,43	4,43	ryczałt	3,2
Ramicor, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	5909991093303	5,18	5,44	8,26	8,26	ryczałt	5,97

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	Wysokość limitu	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Ramicor, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909991093334	10,21	10,72	15,31	15,31	ryczałt	11,95
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991226862	12,42	13,04	17,85	17,85	ryczałt	12,8
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997203416	12,42	13,04	17,85	17,85	ryczałt	12,8
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997211992	12,74	13,38	18,19	18,19	ryczałt	12,8
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997203300	6,61	6,94	9,92	9,92	ryczałt	6,4
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997212296	6,58	6,91	9,89	9,89	ryczałt	6,4
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571468	12,42	13,04	17,85	17,85	ryczałt	12,8
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909990571475	24,84	26,08	33,54	33,54	ryczałt	25,6
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571499	6,21	6,52	9,5	9,5	ryczałt	6,4
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909990571505	12,96	13,61	18,42	18,42	ryczałt	12,8
Apo-Rami, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653355	3,6	3,78	5,32	5,25	ryczałt	3,27
Apo-Rami, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653362	7,19	7,55	10,37	10,37	ryczałt	5,97
Apo-Rami, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653379	14,29	15	19,59	19,59	ryczałt	11,95
Axtil, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337958	4	4,2	5,85	5,63	ryczałt	3,42
Axtil, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337972	7,94	8,34	11,32	11,25	ryczałt	6,47
Axtil, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337989	15,98	16,78	21,59	21,59	ryczałt	12,8
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990661756	14,31	15,03	19,62	19,62	ryczałt	11,95
Piramil 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990212170	5,72	6,01	7,65	5,63	ryczałt	5,22
Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990212248	7,88	8,27	11,25	11,25	ryczałt	6,4
Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990694631	7,88	8,27	11,09	10,5	ryczałt	6,56
Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990694655	15,98	16,78	21,37	21	ryczałt	12,32
Polpril, tabl., 2,5 mg	28 szt.	5909990924608	3,67	3,85	5,38	5,25	ryczałt	3,33
Polpril, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990924646	7,35	7,72	10,54	10,5	ryczałt	6,01
Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990924653	14,71	15,45	20,04	20,04	ryczałt	11,95
Ramipril Billev, tabl., 5 mg	28 szt.	5909991070441	7,34	7,71	10,53	10,5	ryczałt	6
Ramipril Billev, tabl., 10 mg	28 szt.	5909991070540	14,69	15,42	20,01	20,01	ryczałt	11,95
Ramistad 10, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017461	10,18	10,69	15,28	15,28	ryczałt	11,95

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	Wysokość limitu	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017447	2,75	2,89	4,43	4,43	ryczałt	3,2
Ramistad 5, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017454	5,56	5,84	8,66	8,66	ryczałt	5,97
Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047987	14,9	15,65	20,24	20,24	ryczałt	11,95
Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047949	3,46	3,63	5,17	5,17	ryczałt	3,2
Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047963	7,45	7,82	10,64	10,5	ryczałt	6,11
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990916016	15,98	16,78	21,37	21	ryczałt	12,32
Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990478217	8,1	8,51	10,05	5,25	ryczałt	8
Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990478316	9,83	10,32	13,14	10,5	ryczałt	8,61
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990610525	14,71	15,45	20,04	20,04	ryczałt	11,95
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610532	15,88	16,67	21,49	21,49	ryczałt	12,8
Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990610433	3,67	3,85	5,38	5,25	ryczałt	3,33
Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610440	3,94	4,14	5,79	5,63	ryczałt	3,36
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990610488	7,35	7,72	10,54	10,5	ryczałt	6,01
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610495	7,78	8,17	11,14	11,14	ryczałt	6,4
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone								
Candesartanum cilexetilum								
Candepres, tabl., 32 mg	28 tabl.	5909990739707	34,55	36,28	44,94	44,94	30%	13,48
Kangen, tabl., 8 mg	28 szt.	5909991020309	8,64	9,07	12,65	12,65	30%	3,8
Kangen, tabl., 16 mg	28 szt.	5909991020507	17,28	18,14	23,76	23,76	30%	7,13
Atacand, tabl., 8 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990430017	16,53	17,36	19,42	6,61	30%	14,79
Atacand, tabl., 8 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990430024	18,09	18,99	22,57	13,22	30%	13,32
Atacand, tabl., 16 mg	14 tabl. (blist.)	5909990430116	18,63	19,56	23,14	13,22	30%	13,89
Atacand, tabl., 16 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990430123	29,33	30,8	36,42	26,43	30%	17,92
Candepres, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990739592	12,15	12,76	16,33	13,22	30%	7,08
Candepres, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990739653	24,3	25,52	31,14	26,43	30%	12,64
Carzap, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990937080	10,8	11,34	14,92	13,22	30%	5,67
Carzap, tabl., 8 mg	56 szt.	5909990937103	21,28	22,34	27,97	26,43	30%	9,47

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	Wysokość limitu	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Carzap, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990937172	21,88	22,97	28,59	26,43	30%	10,09
Carzap, tabl., 16 mg	56 szt.	5909990937196	42,55	44,68	53,34	52,86	30%	16,34
Carzap, tabl., 32 mg	28 tabl.	5909990937264	43,2	45,36	54,02	52,86	30%	17,02
Kandesar, tabl., 8 mg	28 szt.	5909990962839	9,72	10,21	13,79	13,22	30%	4,54
Kandesar, tabl., 16 mg	28 szt.	5909990962945	19,44	20,41	26,03	26,03	30%	7,81
Karbis, tabl., 8 mg	28 szt.	5909990772162	11,61	12,19	15,77	13,22	30%	6,52
Karbis, tabl., 8 mg	56 tabl.	5909990772179	24,19	25,4	31,02	26,43	30%	12,52
Karbis, tabl., 16 mg	28 szt.	5909990772193	23,22	24,38	30	26,43	30%	11,5
Karbis, tabl., 16 mg	56 tabl.	5909990772209	43,2	45,36	54,02	52,86	30%	17,02
Karbis, tabl., 32 mg	28 tabl.	5909990772230	43,2	45,36	54,02	52,86	30%	17,02
Ranacand, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990801350	23,65	24,83	30,45	26,43	30%	11,95
Ranacand, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990801367	12,85	13,49	17,07	13,22	30%	7,82
Losartanum								
Losartan KRKA, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	5909990956647	10,28	10,79	14,37	13,22	30%	5,12
Losartan KRKA, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	5909990956654	11,01	11,56	15,29	14,16	30%	5,38
Losartanum 123ratio, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	5909990862238	10,8	11,34	15,07	14,16	30%	5,16
Lozap 50, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	5909991226671	7,39	7,76	11,5	11,5	30%	3,45
Apo-Lozart, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990702886	10,8	11,34	14,92	13,22	30%	5,67
Cozaar, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990674411	12,96	13,61	17,19	13,22	30%	7,94
Cozaar, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991073428	22,12	23,23	28,85	26,43	30%	10,35
Lakea, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991108212	11,88	12,47	16,2	14,16	30%	6,29
Loreblok, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990770601	7,56	7,94	11,52	11,52	30%	3,46
Lorista, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990638659	20,47	21,49	27,11	26,43	30%	8,61
Lorista, tabl. powl., 50 mg	56 tabl.	5909990649112	22,98	24,13	29,75	26,43	30%	11,25
Lorista, tabl. powl., 50 mg	84 tabl. (6 blist.po 14 szt.)	5909990649129	25,92	27,22	34,4	34,4	30%	10,32
Lorista, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990818914	10,26	10,77	14,35	13,22	30%	5,1
Losacor, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991055110	11,56	12,14	15,87	14,16	30%	5,96

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	Wysokość limitu	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Losagen, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990639885	7,13	7,49	11,08	11,08	30%	3,32
Losargamma, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. powł.	5909990947164	7,56	7,94	11,52	11,52	30%	3,46
Losartan Bluefish, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990760770	6,91	7,26	10,84	10,84	30%	3,25
Losartic, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990621439	10,8	11,34	14,92	13,22	30%	5,67
Lozap 50, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990573905	12,96	13,61	17,34	14,16	30%	7,43
Presartan, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990724345	8,64	9,07	12,8	12,8	30%	3,84
Presartan, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990724352	20,52	21,55	27,4	27,4	30%	8,22
Rasoltan 50 mg, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990085644	7,13	7,49	11,08	11,08	30%	3,32
Sarve 50 mg, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990045594	10,8	11,34	14,92	13,22	30%	5,67
Sortabax, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990766673	7,99	8,39	11,97	11,97	30%	3,59
Sortabax, tabl. powł., 100 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990766680	15,98	16,78	22,4	22,4	30%	6,72
Stadazar, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990079575	7,56	7,94	11,52	11,52	30%	3,46
Xartan, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990481118	18,79	19,73	23,46	14,16	30%	13,55
Telmisartanum								
Actelsar, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990891832	10,22	10,73	14,32	13,22	30%	5,07
Actelsar, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990891863	20,47	21,49	27,11	26,43	30%	8,61
Micardis, tabl., 80 mg	14 tabl.	5901878600147	10,22	10,73	14,32	13,22	30%	5,07
Micardis, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990440726	25,81	27,1	30,68	13,22	30%	21,43
Micardis, tabl., 80 mg	14 szt.	5909990440818	20,52	21,55	25,13	13,22	30%	15,88
Micardis, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990440825	30,24	31,75	37,37	26,43	30%	18,87
Polsart, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990936670	13,23	13,89	17,47	13,22	30%	8,22
Polsart, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990936700	26,46	27,78	33,4	26,43	30%	14,9
Pritor, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990463428	28,08	29,48	33,06	13,22	30%	23,81
Pritor, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990463527	32,35	33,97	39,59	26,43	30%	21,09
Telmabax, tabl., 40 mg	28 szt.	5909991060220	9,4	9,87	13,45	13,22	30%	4,2
Telmabax, tabl., 80 mg	28 szt.	5909991060268	18,79	19,73	25,35	25,35	30%	7,61
Telmisartan Apotex, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990992058	10,22	10,73	14,32	13,22	30%	5,07

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	Wysokość limitu	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Telmisartan Apotex, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990992065	20,52	21,55	27,17	26,43	30%	8,67
Telmisartan EGIS, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909991036768	10,21	10,72	14,3	13,22	30%	5,05
Telmisartan EGIS, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	5909991036867	20,41	21,43	27,05	26,43	30%	8,55
Telmisartan EGIS, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	5909991229801	18,36	19,28	24,9	24,9	30%	7,47
Telmisartan Mylan, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909991018436	20,41	21,43	27,05	26,43	30%	8,55
Telmisartan Sandoz, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990840472	13,18	13,84	17,41	13,22	30%	8,16
Telmisartan Sandoz, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990840557	26,35	27,67	33,29	26,43	30%	14,79
Telmisartanum 123ratio, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990821792	18,82	19,76	25,38	25,38	30%	7,61
Telmisartanum 123ratio, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990821839	9,72	10,21	13,79	13,22	30%	4,54
Telmix, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990974863	12,42	13,04	16,62	13,22	30%	7,37
Telmix, tabl., 40 mg	56 tabl.	5909990974887	20,37	21,39	27,01	26,43	30%	8,51
Telmix, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990974979	24,84	26,08	31,7	26,43	30%	13,2
Telmix, tabl., 80 mg	56 tabl.	5909990974993	40,74	42,78	51,44	51,44	30%	15,43
Telmizek, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990902002	13,61	14,29	17,87	13,22	30%	8,62
Telmizek, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990902095	27	28,35	33,97	26,43	30%	15,47
Tezeo, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990818082	13,18	13,84	17,41	13,22	30%	8,16
Tezeo, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990818150	26,32	27,64	33,26	26,43	30%	14,76
Tezeo, tabl., 40 mg	56 tabl.	5909991086626	20,43	21,45	27,07	26,43	30%	8,57
Tezeo, tabl., 80 mg	56 tabl.	5909991086633	40,87	42,91	51,57	51,57	30%	15,47
Tolura, tabl., 40 mg	56 tabl.	5909997077628	26,46	27,78	33,4	26,43	30%	14,9
Tolura, tabl., 40 mg	84 tabl.	5909997077635	30,66	32,19	39,37	39,37	30%	11,81
Tolura, tabl., 80 mg	56 tabl.	5909997077697	52,92	55,57	64,23	52,86	30%	27,23
Tolura, tabl., 80 mg	84 tabl.	5909997077703	61,32	64,39	75,13	75,13	30%	22,54
Tolura 40 mg tabletki, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909997077604	14,47	15,19	18,76	13,22	30%	9,51
Tolura 80 mg tabletki, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909997077673	26,46	27,78	33,4	26,43	30%	14,9
Zanacodar, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990941841	12,42	13,04	16,62	13,22	30%	7,37
Zanacodar, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990941926	22,27	23,38	29	26,43	30%	10,5

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	Wysokość limitu	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Valsartanum								
Apo-Valsart, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909990870561	10,48	11	14,59	13,22	30%	5,34
Apo-Valsart, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909990870905	21,06	22,11	27,73	26,43	30%	9,23
Avasart, tabl. powł., 80 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990773695	10,53	11,06	14,64	13,22	30%	5,39
Avasart, tabl. powł., 160 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990773763	21,06	22,11	27,73	26,43	30%	9,23
Axudan, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909990830961	11,34	11,91	15,49	13,22	30%	6,24
Axudan, tabl. powł., 80 mg	56 szt.	5909990830985	16,2	17,01	22,63	22,63	30%	6,79
Axudan, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909990831067	23,22	24,38	30	26,43	30%	11,5
Axudan, tabl. powł., 160 mg	56 szt.	5909990831081	32,4	34,02	42,68	42,68	30%	12,8
Axudan, tabl. powł., 320 mg	28 szt.	5909990831159	38,88	40,82	49,48	49,48	30%	14,84
Axudan, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909991225971	16,39	17,21	22,84	22,84	30%	6,85
Axudan, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	5909991225988	8,19	8,6	12,18	12,18	30%	3,65
Axudan, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909991230395	15,66	16,44	22,06	22,06	30%	6,62
Bespres, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990751594	10,21	10,72	14,3	13,22	30%	5,05
Bespres, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990751877	20,41	21,43	27,05	26,43	30%	8,55
Diovan, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990929115	19,99	20,99	24,58	13,22	30%	15,33
Diovan, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990929214	30,24	31,75	37,37	26,43	30%	18,87
Diovan, tabl. powł., 160 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990929238	15,12	15,88	19,46	13,22	30%	10,21
Nortivan, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	5909990726776	9,72	10,21	13,79	13,22	30%	4,54
Nortivan, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909990726844	18,36	19,28	24,9	24,9	30%	7,47
Tensart, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990681877	11,34	11,91	15,49	13,22	30%	6,24
Tensart, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990682065	19,82	20,81	26,43	26,43	30%	7,93
Valsacor 160, tabl. powł., 160 mg	60 tabl.	5909990818983	45,36	47,63	56,59	56,59	30%	16,98
Valsacor 160, tabl. powł., 160 mg	90 tabl.	5909990818990	65,42	68,69	79,88	79,88	30%	23,96
Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990074969	20,95	22	27,62	26,43	30%	9,12
Valsacor 320, tabl. powł., 320 mg	28 tabl.	5909990779147	43,2	45,36	54,02	52,86	30%	17,02
Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 320 mg	28 szt.	5909991216306	38,88	40,82	49,48	49,48	30%	14,84

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	Wysokość limitu	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Valsacor 80, tabl. powł., 80 mg	60 tabl.	5909990818853	23,44	24,61	30,46	28,32	30%	10,64
Valsacor 80, tabl. powł., 80 mg	90 tabl.	5909990818860	32,71	34,35	41,87	41,87	30%	12,56
Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990074945	10,69	11,22	14,8	13,22	30%	5,55
Valsargen, kaps. twarde, 80 mg	28 kaps.	5909990856954	8,64	9,07	12,65	12,65	30%	3,8
Valsargen, kaps. twarde, 160 mg	28 kaps.	5909990857081	17,28	18,14	23,76	23,76	30%	7,13
Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 80 mg	28 szt.	5909990810635	8,53	8,96	12,54	12,54	30%	3,76
Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 160 mg	28 szt.	5909990810697	17,06	17,91	23,53	23,53	30%	7,06
Valsartan Aurobindo, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909990986057	16,2	17,01	22,63	22,63	30%	6,79
Valsartan Ranbaxy, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909990959952	8,46	8,88	12,46	12,46	30%	3,74
Valsartan Ranbaxy, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909990959976	16,61	17,44	23,06	23,06	30%	6,92
Valsotens, tabl. powł., 160 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990693276	16,96	17,81	23,43	23,43	30%	7,03
Valtap, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909990804542	10,8	11,34	14,92	13,22	30%	5,67
Valtap, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909990804580	21,6	22,68	28,3	26,43	30%	9,8
Valtap, tabl. powł., 80 mg	56 szt.	5909991088101	16,41	17,23	22,85	22,85	30%	6,86
Valtap, tabl. powł., 160 mg	56 szt.	5909991088118	34,34	36,06	44,72	44,72	30%	13,42
Valzek, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909991202286	9,72	10,21	13,79	13,22	30%	4,54
Valzek, tabl., 160 mg	28 tabl.	5909991202330	19,44	20,41	26,03	26,03	30%	7,81
Vanatex, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909990827459	10,8	11,34	14,92	13,22	30%	5,67
Vanatex, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909990827480	21,6	22,68	28,3	26,43	30%	9,8
Walsartan KRKA, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909991002794	10,17	10,68	14,26	13,22	30%	5,01
Walsartan KRKA, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909991003081	20,35	21,37	26,99	26,43	30%	8,49

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Pismem z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał dane dotyczące finansowania ocenianych technologii. W piśmie zastrzeżono, że przekazane dane są niekompletne, a ich pozyskanie wiązało się z przyjęciem pewnych uproszczeń. Poniżej zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ. Dane NFZ dotyczą jedynie pięciu z dziewięciu ocenianych substancji. Pismo NFZ ze szczegółowym opisem ograniczeń znajduje się w załączniku do niniejszego opracowania.

Tabela 11. Liczba pacjentów i kwota refundacji niektórych ocenianych substancji czynnych na podstawie pisma NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

Substancja czynna	Liczba pacjentów 03.2014 – 02.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2014 – 02.2015	Liczba pacjentów 03.2015 – 08.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2015 – 08.2015
Enalaprilum	4 595	28 710,07	3 485	14 314,71
Losartanum	514	37 969,68	311	17 517,28
Quinaprilum	164	629,73	120	287,98
Ramiprilum	3 075	117 268,36	2 060	60 566,20
Telmisartanum	168	35 339,57	96	19 408,50

7. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 12. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Maria Małgorzata Zajązkowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii dziecięcej	prof. dr hab. n. med. Jacek Białkowski Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej
<p>Proszę podać kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniach podanych na początku formularza, oceniane technologie powinny być finansowane ze środków publicznych.</p>	<p>Przewlekła choroba nerek (PChN) u dzieci i młodzieży jest stosunkowo rzadsza i ma w większości inną etiologię niż u dorosłych. Pierwsze miejsce zajmują wady rozwojowe nerek i układu moczowego. Stanowią one do 30-40% wszystkich przypadków PChN u dzieci najmłodszych a wśród starszych i młodzieży dominują glomerulopatie. Stadium 5. charakteryzujące się koniecznością dializoterapii pojawia się z różną szybkością w zależności od etiologii i narażenia na czynniki ryzyka postępu choroby. W badaniach wykazano, że głównymi predyktorami postępu choroby są podwyższone wartości ciśnienia skurczowego, obecność białkomoczu i młody wiek dziecka w chwili rozpoznania PChN. W zależności od stadium choroby nadciśnienie tętnicze występuje 20-40 razy częściej u dzieci z PChN w porównaniu z ogólną populacją dziecięcą i wykazuje korelację z nasileniem białkomoczu. Przyczyną utrzymywania się białkomoczu u dzieci z PChN jest na ogół wtórne ogniskowe szkliwienie kłębuszków spowodowane mechanizmem hiperfiltracji. Badania wykazują, że nawet stosunkowo niewieki białkomocz jest czynnikiem progresji choroby. Dlatego od lat stosowane jest leczenie nefroprotektoryjne opierające się głównie na blokadzie układu renina – angiotensyna – aldosteron (RAAS) i oczekuje się efektu hipotensyjnego i antyproteinurycznego, a co za tym idzie spowolnienia postępu choroby. Efekt ten uzyskujemy stosując IKA (inhibitory konwertazy angiotensyny lub ARB (blokery receptora angiotensyny), a w wyjątkowych przypadkach także stosując leczenie skojarzone. Dotyczy to pacjentów z PChN nawet i przede wszystkim we wczesnych fazach choroby o różnym podłożu. Leczenie nefroprotektoryjne należy wprowadzać jak najwcześniej u wszystkich pacjentów z PChN i ciśnieniem tętniczym pow. 95 centyla oraz u pacjentów z białkomoczem lub mikroalbuminurią niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego.</p> <p>Opiniowane leki wymienione w formularzu stosowane są także u dzieci z nadciśnieniem tętniczym, w tym pierwotnym, które coraz częściej rozpoznaje się u dzieci i młodzieży nawet od 3. roku życia. Wybór leku zależy nie tylko od jego skuteczności w obniżaniu ciśnienia, ale również od wpływu na zaburzenia metaboliczne i narządowe. Ze względu na korzystny profil metaboliczny i narządowy lekami pierwszego rzutu są blokery RAAS. Wymieniony w formularzu spironolacton (antagonista aldosteronu wchodzącego w skład układu RAAS) jest stosowany w nadciśnieniu tętniczym u pacjentów, u których inne leki są nieskuteczne lub przeciwwskazane. Spironolakton powoduje zwiększenie ilości wydalanego sodu, wody z zachowaniem potasu. Dzięki mechanizmowi działania spironolakton działa zarówno jako lek moczopędny, jak i lek obniżający ciśnienie.</p>	<p>Odnosnie przesłanych mi do oceny leków na podstawie własnych doświadczeń klinicznych mogę się pozytywnie wypowiedzieć jedynie na temat ich zastosowania u dzieci – dotyczy to leku Captopril, Enalaprilum stosowanego w niewydolności krążenia.</p>
<p>Proszę podać kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniach podanych na początku formularza, oceniane technologie NIE powinny być finansowane ze środków publicznych.</p>	<p>Blokery RAAS są stosowane w leczeniu u dzieci z nadciśnieniem i w PChN jako leki z wyboru, w tym także w nefroprotekcji.</p> <p>Zarówno leki z grupy IKA jak i ARB mają swoje przeciwwskazania jedynie w pojedynczych wybranych przypadkach. Przeciwwskazania te znane są nefrologom dziecięcym i nie są</p>	<p>Odnosnie pozostałych leków Candesartanum cilexetilum, Losartanum, Quinaprilum, Ramiprilum, Telmisartanum, Valsartanum – nie mam żadnych doświadczeń klinicznych i zgodnie z Państwem zapytaniami powinien się nimi zająć nefrolog dziecięcy.</p>

	<p>stosowane u pacjentów z:</p> <p>1. IKA i ARB nie należy stosować u pacjentów z przesączaniem kłębuszkowym pon.15-20 ml/min, gdyż mogą istotnie pogorszyć czynność nerek;</p> <p>2. nie zaleca się stosowania ww. u pacjentów z nadciśnieniem spowodowanym zwężeniem zarówno jedno- jak i obustronnym tętnic nerkowych z obawy o pogorszenie czynności nerki a nawet wystąpienie niewydolności nerek.</p> <p>Powyższe nie mogą być przeszkodą do uznania leków wyszczególnionych w formularzu jako koniecznych do finansowania ze środków publicznych.</p>	
Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianych technologii we wskazaniach podanym na początku formularza.	<p>Wszystkie leki wymienione na początku formularza są stosowane u dzieci i młodzieży w podanych wskazaniach. Stosowanie ich ma uzasadnienie w praktyce, potwierdzonej długofalowymi badaniami naukowymi i powinny być finansowane ze środków publicznych. Leczenie nadciśnienia i stosowanie nefroprotekcji skutecznie opóźnia postęp PChN, a także skutkuje zarówno redukcją ciśnienia tętniczego jak i regresją uszkodzenia narządowego u dzieci z nadciśnieniem tętniczym. Jest to tym istotniejsze, że pierwotne schorzenia prowadzące do rozwoju zarówno postępującej PChN u dorosłych jak i skutków nadciśnienia, mają swój początek już w wieku rozwojowym. Dlatego coraz istotniejsze znaczenie ma ich wczesna diagnostyka, leczenie i prewencja powikłań narządowych.</p>	<p>Leki Captoprilum, Enalaprilum, Spironolactonum są często stosowane w leczeniu niewydolności serca u dzieci – są niedrogie, skuteczne i efektywne.</p>
Proszę oszacować liczbę osób w Polsce z danymi wskazaniami, u których technologie wskazane na początku formularza są obecnie stosowane. Proszę podać źródła lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.	<p>Według danych pochodzących z rejestrów dzieci dializowanych częstość występowania schyłkowej niewydolności nerek wynosi 9:1000000 w populacji do 19 rż., a szacunkowa częstość występowania wcześniejszych stadiów wynosi ok. 12:1000000 (Pediatria Kawalec, Grenda, Ziółkowska, PZWL 2013).</p> <p>Nadciśnienie tętnicze dotyczy 2-3% ogółu populacji do 18 rż., ale wśród 18-latków występuje z częstością do 10% (Pediatria Kawalec, Grenda, Ziółkowska, PZWL 2013).</p>	<p>Według szacunków własnych liczba dzieci w Polsce, które stosuje te leki to około 300-600 osób.</p>
Proszę o określenie skuteczności klinicznej i praktycznej ocenianych technologii we wskazaniach określonych na początku formularza.	<p>Leczenie nadciśnienia i stosowanie nefroprotekcji skutecznie opóźnia postęp PChN, a także skutkuje zarówno redukcją ciśnienia tętniczego jak i regresją uszkodzenia narządowego u dzieci z nadciśnieniem tętniczym (na podstawie piśmiennictwa i obserwacji własnych).</p>	<p>Odnosnie leków Candesartanum cilexetilum, Losartanum, Quinaprilum, Ramiprilum, Telmisartanum, Valsartanum – nie mam żadnych doświadczeń klinicznych i zgodnie z Państwa zapytaniami powinien się nimi zająć nefrolog dziecięcy.</p>
Proszę o określenie bezpieczeństwa stosowania ocenianych technologii we wskazaniach określonych na początku formularza.	<p>Zarówno leki z grupy IKA jak i ARB mają swoje przeciwwskazania jedynie w pojedynczych wybranych przypadkach. Przeciwwskazania te znane są nefrologom dziecięcym i nie są stosowane u pacjentów z rozpoznaniem jn.</p> <p>1. IKA i ARB nie należy stosować u pacjentów z przesączaniem kłębuszkowym pon.15-20 ml/min, gdyż mogą istotnie pogorszyć czynność nerek.</p> <p>2. Nie zaleca się stosowania ww. u pacjentów z nadciśnieniem spowodowanym zwężeniem zarówno jedno – jak i obustronnym tętnic nerkowych z obawy o pogorszenie czynności nerki, a nawet wystąpienie niewydolności nerek.</p> <p>3. Wskazane jest monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi – nie stosować w hiperkaliemii.</p>	<p>Jak dotąd w praktyce klinicznej nie obserwowaliśmy objawów ubocznych tych leków.</p>

Proszę o określenie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianych technologii we wskazaniach określonych na początku formularza.	Blokery RAAS wymienione w formularzu są bardzo często stosowanymi lekami w nefrologii dziecięcej, a przeciwwskazania do ich stosowania są bardzo rzadkie.	Te relacje przemawiają na korzyść zastosowania w praktyce tych leków.
Proszę o określenie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania, względem ocenianych technologii we wskazaniach określonych na początku formularza.	Zarówno leki z grupy IKA jak i ARB są lekami pierwszego rzutu u dzieci zwłaszcza z nadciśnieniem pierwotnym, oraz lekami z wyboru w nefroprotekcji. Lekami alternatywnymi w leczeniu nadciśnienia są blokery kanałów wapniowych stosowane jako leki drugiego rzutu lub do leczenia skojarzonego z blokerami RAAS.	Inne farmaceutyki.

8. Podsumowanie

Wnioski z analizy klinicznej raportów AOTM-DS-434-6/2013 i AOTM-DS-434-15/2013

Odnalezione badania RCT dotyczyły przede wszystkim leczenia valsartanem. W badaniach okazał się skuteczny w redukcji średniego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w odniesieniu do wyjściowych wartości ciśnienia w ciągu około 26 tygodni. Jego skuteczność jest podobna do enalaprilu, także u dzieci z nadwagą. Zaobserwowano także zależność odpowiedzi na leczenie od dawki valsartanu. Także losartan i kandesartan okazały się skutecznymi i dobrze tolerowanymi lekami hipotensyjnymi w leczeniu nadciśnienia u dzieci lat. Przeprowadzony przegląd systematyczny pokazuje, że antagoniści receptora angiotensyny II mogą odgrywać rolę w terapii nadciśnienia i nefropatii u dzieci bez względu na pierwotną przyczynę tych chorób. Są skuteczne i dobrze tolerowane.

Ramipril i losartan wydają się skutecznymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi i proteinurię u dzieci z przewlekłą chorobą nerek. Profil bezpieczeństwa u dzieci jest dobry. Losartan wpływa na redukcję proteinurii w okresie powyżej trzech miesięcy, wymaga więc dłuższego okresu leczenia.

Wnioski z analizy klinicznej raportu nr AOTM-RK-434-4/2013

Dla substancji spironolakton nie zidentyfikowano badań pierwotnych oceniających tę technologię w analizowanych wskazaniach, dlatego też wnioskowanie o ich skuteczności i bezpieczeństwie jest niemożliwe.

Wnioski z aktualnej analizy klinicznej

W badaniu Hari 2013 stwierdzono, iż enalapril jest skuteczny w redukcji białkomoczu u dzieci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) jak również może wykazywać właściwości renoprotekcyjne w PChN z białkomoczem. W badaniu Webb 2013 w przypadku białkomoczu wtórnego do syndromu Alporta, losartan utrzymywał obniżenie białkomoczu, natomiast enalapril przyczyniał się do dalszej redukcji białkomoczu w ciągu 3 lat trwania badania. Obydwa leki były dobrze tolerowane.

W metaanalizie Chaturvedi 2014 stwierdzono istotnie statystyczną przewagę telmisartanu (wysoka dawka) względem placebo w redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w populacji dzieci z nadciśnieniem.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie: kaptoprylu i enalaprilu w niewydolności serca (MHM 2014), kaptoprylu i enalaprilu oraz leki z grupy ACE-I w leczeniu niewydolności serca u dzieci (CCS 2013) oraz leki z grupy ARB i ACE-I u dzieci z PChN, u których wskazane jest podawanie leków obniżających ciśnienie krwi (KDIGO 2012).

Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Wg pierwszego eksperta wszystkie oceniane leki są stosowane u dzieci i młodzieży w podanych wskazaniach. Stosowanie ich ma uzasadnienie w praktyce, potwierdzonej długofalowymi badaniami naukowymi i powinny być finansowane ze środków publicznych. Leczenie nadciśnienia i stosowanie nefroprotekcji skutecznie opóźnia postęp PChN, a także skutkuje zarówno redukcją ciśnienia tętniczego jak i regresją uszkodzenia narządowego u dzieci z nadciśnieniem tętniczym. Jest to tym istotniejsze, że pierwotne schorzenia prowadzące do rozwoju zarówno postępującej PChN u dorosłych jak i skutków nadciśnienia, mają swój początek już w wieku rozwojowym. Dlatego coraz istotniejsze znaczenie ma ich wczesna diagnostyka, leczenie i prewencja powikłań narządowych.

Kolejny ekspert wskazał, iż leki substancje enalaprilum i spironolactonum są często stosowane w leczeniu niewydolności serca u dzieci – są niedrogie, skuteczne i efektywne.

9. Załączniki

9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

- Stosowanie acebutololu, amliloridu+ hydrochlorotiazynu, amlodypiny, doksazosyny, furosemidu, indaparyny, metoprololu, propranololu i spironolaktonu w wybranych wskazaniach pozarejestrowanych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-434-4/2013.
- Raport w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 roku życia. Raport skrócony. Raport nr: AOTM-DS-434-15/2013.
- Raport w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: captoprilum i enalaprilum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym oraz niewydolności serca – u dzieci do 18 roku życia. Raport skrócony. Raport nr: AOTM-DS-434-6/2013.
- Raport w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: captoprilum i enalaprilum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym oraz niewydolności serca – u dzieci do 18 roku życia. Raport nr: AOTM-DS-434-16/2013.

9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Baza: Cochrane Library

Date Run: 07/01/16 12:48:12.183

ID	Search Hits	
#1	benazepril:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	349
#2	candesartan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	798
#3	captopril:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2261
#4	MeSH descriptor: [Captopri] explode all trees	1229
#5	#3 or #4	2261
#6	enalapril:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2670
#7	MeSH descriptor: [Enalapril] explode all trees	1569
#8	#6 or #7	2718
#9	losartan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1689
#10	MeSH descriptor: [Losartan] explode all trees	906
#11	#9 or #10	1689
#12	quinapril:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	310
#13	ramipril:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	975
#14	MeSH descriptor: [Ramipril] explode all trees	476
#15	#13 or #14	975
#16	spironolactone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1145
#17	MeSH descriptor: [Spironolactone] explode all trees	563
#18	#16 or #17	1145
#19	telmisartan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	669
#20	valsartan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1191
#21	child* or youth or adolescen* or pediatr* or "18":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	222566
#22	renoprotect* or renal or kidney:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	37877
#23	hypertension or "high blood pressure":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35109
#24	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	14303
#25	#23 or #24	35109
#26	renal or kidney:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	37834
#27	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	3894
#28	#26 or #27	37834
#29	heart:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76734
#30	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	5903
#31	#29 or #30	76737
#32	#1 and #21 and #22	18
#33	#2 and #21 and (#25 or #28 or #22)	90
#34	#5 and #21 and (#31 or #28 or #22)	182
#35	#8 and #21 and (#31 or #28 or #22)	286
#36	#11 and #21 and (#25 or #28 or #22)	187
#37	#12 and #21 and (#25 or #28 or #22)	33
#38	#15 and #21 and (#28 or #22)	51
#39	#18 and #21 and #25	49
#40	#19 and #21 and (#25 or #28 or #22)	90
#41	#20 and #21 and (#25 or #28 or #22)	152
#42	#32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41	1009

10. Piśmiennictwo

- Chaturvedi 2014** Chaturvedi S, Lipszyc DH, Licht C, Craig JC, Parekh R. Pharmacological interventions for hypertension in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD008117. DOI: 10.1002/14651858.CD008117.pub2.
- CCS 2013** Kantor, P.F., Lougheed, J., Dancea, A., McGillion, M., Barbosa, N., Chan, C., Dillenburg, R., Atallah, J., Buchholz, H., Chant-Gambacort, C., Conway, J., Gardin, L., George, K., Greenway, S., Human, D.G., Jeewa, A., Price, J.F., Ross, R.D., Roche, S.L., Ryerson, L., Soni, R., Wilson, J., Wong, K., Children's Heart Failure Study Group, 2013. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can. J. Cardiol.* 29, 1535–1552.
- Hari 2013** Hari P, Sahi J et al. Effect of Enalapril on Glomerular Filtration Rate and Proteinuria in Children with Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatrics*. V ol. 50, October 15,: 923-928, 2013
- KDIGO 2012** KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_BP_GL.pdf
- MHM 2014** Management of heart failure. 3rd Edition Clinical Practice Guideline 2014. Ministry of Health Malaysia. <http://www.moh.gov.my/penerbitan/CPG/Management%20of%20Heart%20Failure%202nd%20Edition.pdf>
- Webb 2013** Webb NJA, Shahinfar S et al. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* (2013) 28:737–743.