



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Teldipin (telmisartan + amlodypina)

we wskazaniu:

leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.7.2018

Data ukończenia: 14 czerwca 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (**KRKA Polska Sp. z o.o.**).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (**KRKA Polska Sp. z o.o.**) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (**KRKA Polska Sp. z o.o.**).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ACC	American College of Cardiology
ACE-I	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme inhibitor)
AE	Analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AMA JNC8	American Medical Association Joint National Committee
AMLO	Amlodypina
ARB	Antagonista receptora angiotensyny II (ang. angiotensin receptor blocker)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BP	Ciśnienie tętnicze krwi (ang. blood pressure)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	Analiza kosztów konsekwencji (ang. cost consequences analysis)
CCB	Antagonista kanału wapniowego (ang. calcium channel blocker)
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
DBP	Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. diastolic blood pressure)
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DIA	Dermatolog
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FC	Stosowanie oddzielnych preparatów w ramach terapii skojarzonej (ang. free-drug combinations)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FDC	Leki złożone (ang. fixed-dose combinations)
FEC	Terapia skojarzona (ang. free equivalent combinations)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GER	Geriatra
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
INT	Internista

ISH ASH	International Society of Hypertension and American Society of Hypertension
KAR	Kardiolog
KLF	Farmakolog kliniczny
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – prawo farmaceutyczne (dz.u. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. Zm.)
LOS	Losartan
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
mm Hg	Milimetr słupa rtęci
MONO	Monoterapia
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NEF	Nefrolog
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHFA	National Heart Foundation of Australia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
p.o.	Doustnie (łac. per os)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PKB	Produkt krajowy brutto
PRAC	The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. W sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
SBP	Skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. systolic blood pressure)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SPC	Złożone leki hipotensyjne (ang. Single pill compilation)

Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TELM	Telmisartan
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
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 2017 r., poz. 1844)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. O świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. Zm.)
WDN	Wysokość dopłaty NFZ
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa organizacja zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. W sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	45

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45
4.3.	Komentarz Agencji	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	55
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	55
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	56
5.4.	Komentarz Agencji	56
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	58
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	65
6.4.	Komentarz Agencji	67
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	69
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	71
11.	Kluczowe informacje i wnioski	72
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	75
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	76
14.	Źródła.....	77
15.	Załączniki.....	81

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

12.04.2018 r. i 20.04.2018 r.
PLR.4600.349.2018.7.MB
PLR.4600.350.2018.7.MB
PLR.4600.351.2018.9.MB
PLR.4600.440.2018.5.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki, 80 mg + 5 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338701
 - Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 80 mg + 10 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338787
 - Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 40 mg + 10 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338626
 - Teldipin (telmisartanum+amlodipinum), tabletki 40 mg + 5 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338541
 - Wnioskowane wskazanie:

w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Teldipin, 40 mg + 5 mg, 28 tabl.:
 - Teldipin, 40 mg + 10 mg, 28 tabl.:
 - Teldipin, 80 mg + 5 mg, 28 tabl.:
 - Teldipin, 80 mg + 10 mg, 28 tabl.:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

KRKA Polska Sp. z o.o.

ul. Równoległa 5, 02-235, Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 12.04.2018, znak PLR.4600.349.2018.7.MB PLR.4600.350.2018.7.MB PLR.4600.351.2018.9.MB (data wpływu do AOTMiT 20.04.2018) oraz z dnia 20.04.2018, znak PLR.4600.440.2018.5.PB (data wpływu do AOTMiT 20.04.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Teldipin (telmisartan + amlodypina), tabletki, 40 mg + 5 mg, 28 szt., kod EAN 5909991338541
- Teldipin (telmisartan + amlodypina), tabletki, 40 mg + 10 mg, 28 szt., kod EAN 5909991338626
- Teldipin (telmisartan + amlodypina), tabletki, 80 mg + 5 mg, 28 szt., kod EAN 5909991338701
- Teldipin (telmisartan + amlodypina), tabletki, 80 mg + 10 mg, 28 szt., kod EAN 5909991338787

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.05.2018, znak OT.4330.7.2018.MZ.5, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.05.2018 r. pismem z dnia 28.05.2018r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Teldipin stosowanego w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Warszawa 2018 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Teldipin stosowanego w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Warszawa 2018 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Teldipin stosowanego w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Warszawa 2018 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Teldipin stosowanego w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Warszawa 2018 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Teldipin zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 10 maja 2018 r. (OT.4330.7.2018.MZ.5).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Teldipin (telmisartan + amlodypina), tabletki: <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg + 5 mg, 28 szt., kod EAN 5909991338541 • 40 mg + 10 mg, 28 szt., kod EAN 5909991338626 • 80 mg + 5 mg, 28 szt., kod EAN 5909991338701 • 80 mg + 10 mg, 28 szt., kod EAN 5909991338787
Kod ATC	C09DB04
Substancja czynna	Telmisartan + amlodypina
Wnioskowane wskazanie	Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji, tj. leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym
Dawkowanie	Jedna tabletką na dobę. Dawkę produktu leczniczego Teldipin należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych, przyjmowanych w momencie rozpoczęcia podawania produktu złożonego. Maksymalna dawka dobową amlodypiny to 10 mg, a telmisartanu 80 mg.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Telmisartan jest wybiórczym antagonistą receptora dla angiotensyny II (typu AT1), czynnym po podaniu doustnym. Dzięki bardzo dużemu powinowactwu, telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT1, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT1. Telmisartan wybiórczo wiąże się z receptorem AT1. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT2 oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznanym jest skutek ich nadmiernej stymulacji angiotensyną II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), odpowiedzialnego także za rozpad bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy. U ludzi dawka 80 mg prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane angiotensyną II. Działanie hamujące utrzymuje się w ciągu 24 godzin i jest wciąż mierzalne w okresie do 48 godzin.

Poza wnioskowanymi wielkościami opakowań, do obrotu dopuszczone są także opakowania Teldipinu zawierające 14, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabletek.

Źródło: ChPL Teldipin, Rejestr Produktów Leczniczych

Według informacji zamieszczonych na stronie producenta produkt leczniczy Teldipin został dopuszczony do obrotu w państwach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego także pod innymi nazwami: Telasmo (Czechy, Łotwa, Rumunia, Słowenia), Amlodipina + Telmisartan Krka (Portugalia). (stan na 15.11.2016).

Źródło: https://www.krka.biz/media/products/si/rx/gen_pdf/2017/Telasmo_tbl_PIL_87531_1.pdf

Lekiem oryginalnym dla Teldipinu jest preparat Twynsta (podmiot odpowiedzialny Boehringer Ingelheim International GmbH), zarejestrowany przez EMA 7 października 2010 r. we wskazaniach:

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych:

Leczenie uzupełniające:

- Produkt leczniczy Twynsta 40 mg/5 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania amlodypiny 5 mg w monoterapii.
- Produkt leczniczy Twynsta 40 mg/10 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania amlodypiny 10 mg w monoterapii.
- Produkt leczniczy Twynsta 80 mg/5 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania Twynsta 40 mg/5 mg.

- Produkt leczniczy Twynsta 80 mg/10 mg jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania produktu leczniczego Twynsta 40 mg/10 mg lub produktu leczniczego Twynsta 80 mg/5 mg.

Leczenie zastępcze:

- Dorośli pacjenci przyjmujący telmisartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach mogą zastąpić te preparaty produktem leczniczym Twynsta zawierającym takie same dawki obu składników.

Źródło:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001224/human_med_001393.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Zgodnie z informacjami dostępnymi na stronach aptek internetowych cena preparatu Twynsta jest [redacted] od wnioskowanej ceny preparatu Teldipin w zależności od mocy leku oraz apteki.

Źródło: <https://bazalekow.mp.pl/lek/75952,Twynsta-tabletki>, https://www.doz.pl/apteka/s0_0-Szukaj?search=twynsta

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	20.07.2017, URPL (procedura zdecentralizowana)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym
Status leku sierociego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Teldipin

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Teldipin nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Podobnie nie były oceniane w Agencji żadne produkty złożone zawierające telmisartan. Oceniane były natomiast inne produkty złożone zawierające amlodypinę stosowane w nadciśnieniu tętniczym.

W 2017 roku przedmiotem oceny Agencji był produkt leczniczy Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach. Produkt uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji. Zarówno w stanowisku RP jak i w rekomendacji Prezesa stwierdzono, że stosowanie preparatów złożonych może sprzyjać przestrzeganiu przez pacjentów zaleceń lekarskich. Jednocześnie zwrócono uwagę, iż nie jest właściwe, aby wprowadzanie na rynek nowego preparatu złożonego wiązało się z wyższymi, jak w przypadku wnioskowanej technologii, kosztami dla pacjenta. Prezes Agencji rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem, że nie spowoduje to zwiększenia wydatków zarówno po stronie płatnika publicznego jak i pacjenta.

W 2015 roku produkt leczniczy Sobycombi (bisoprolol + amlodypina) uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości, ale negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Negatywna rekomendacja była związana z kwestią chronoterapii i uzasadniono ją tym, że podawanie bisoprololu i amlodypiny o tej samej porze może powodować słabszą kontrolę ciśnienia u pacjentów niż w przypadku podawania tych substancji o różnych porach dnia.

W 2014 roku produkty Tertens-AM (indapamia + amlodypina) i Alortia (lortasan + amlodypina) oraz w 2012 roku produkt leczniczy Egiramlon (rampiryl + amlodypina) uzyskały pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT. Rekomendacje pozytywne uzasadniono poprawą przestrzegania zaleceń lekarskich w przypadku stosowania produktu złożonego w stosunku do politerapii tymi samymi substancjami w osobnych preparatach oraz faktem, iż wiele międzynarodowych wytycznych klinicznych rekomenduje stosowanie produktów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Produkty lecznicze Tertens i Egiramlon rekomendowano finansować w ramach nowej grupy limitowej, natomiast produkt Alortia i Sobycombi w ramach istniejącej grupy limitowej (odpowiednio 41.0, antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny oraz 45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone).

Źródło: AWA Candezek Combi 2017, <http://bipold.aotm.gov.pl/>

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowisk RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina)	
<p>Stanowisko RP nr 110/2017, nr 111/2017 nr 112/2017, nr 113/2017 nr 114/2017, nr 115/2017 nr 116/2017, nr 117/2017 z dnia 30 października 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Candezek Combi we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zarówno antagoniści angiotensyny II, jak i amlodypina są preparatami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W odniesieniu do leku Candezek Combi możliwe jego działania niepożądane, przeciwwskazania do jego stosowania oraz zasady nadzoru nad stanem zdrowia pacjentów przyjmujących ten preparat określone są w ChPL i nie odbiegają w istotny sposób od zaleceń dotyczących pojedynczych jego składników. Nie zidentyfikowano badań, w których porównywano by skuteczność kliniczną oraz efektywność ekonomiczną wnioskowanego preparatu złożonego w odniesieniu do pojedynczych jego składników. Nie ma podstaw aby przypuszczać, że efekty takie mogą różnić się w sposób istotny. W różnego typu rekomendacjach zwraca się uwagę na fakt, że stosowanie preparatów złożonych może sprzyjać przestrzeganiu przez pacjentów przekazanych im zaleceń i lepszej współpracy na linii lekarz-pacjent. (...) Z ekonomicznego i etycznego punktu widzenia nie jest właściwe, aby wprowadzanie na rynek nowego preparatu złożonego wiązało się z wyższymi, jak w przypadku wnioskowanej technologii, kosztami dla pacjenta, gdyż to jego interesy należy przedkładać ponad interesy płatnika publicznego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 65/2017 z dnia 31 października 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach, w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 Antagoniści angiotensyny II produkty jednoskładnikowe i złożone, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W ramach analizy klinicznej przedstawiono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Banglore 2007, Gupta 2010 i Sherill 2011 porównujące efektywność kliniczną leków złożonych (FDC – ang. Fixed-Dose Combinations) z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (FEC – ang. Free Equivalent Combinations). Spośród badań włączonych do trzech przeglądów systematycznych wnioskodawca wybrał badania, które dotyczyły leków hipotensyjnych, uzupełnił o nowe badania, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach ww. przeglądów systematycznych, i przeprowadził własne metaanalizy.</p> <p>Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie FDC względem FEC statystycznie istotnie poprawia stosowanie się do zaleceń lekarza, ale nie wpływa na skuteczność samej terapii poprzez normalizację czy też redukcję ciśnienia.</p> <p>Jednakże należy mieć na uwadze, że nie ma badań klinicznych porównujących skuteczność produktu złożonego kandesartan + amlodypina z kandesartanem i amlodypiną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że stosowanie preparatu złożonego kandesartan + amlodypina w porównaniu z kandesartanem i amlodypiną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego, ale droższe z perspektywy wspólnej. Można więc wskazać, że oszczędności po stronie płatnika publicznego uzyskane są kosztem wzrostu wydatków pacjenta.</p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, które są stałym połączeniem dwóch leków. Zgodnie z rekomendacjami pozwala to osiągnąć poprawę w skuteczności leczenia oraz stosowaniu się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.</p> <p>Mając na uwadze powyższe Prezes Agencji rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem, że nie spowoduje to zwiększenia wydatków zarówno po stronie płatnika publicznego jak i pacjenta.</p>
Sobycombi (bisoprolol + amlodypina)	
<p>Stanowisko RP nr 40/2015, nr 41/2015 nr 42/2015, nr 43/2015 nr 44/2015, nr 45/2015 nr 46/2015, nr 47/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sobycombi (bisoprololi fumaras + amlodipinum), we wskazaniu: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0 (antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny) i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%, pod warunkiem określenia cen dla wszystkich typów opakowań produktu leczniczego Sobycombi w taki sposób, aby w żadnym przypadku nie powodowały one wzrostu wydatków świadczeniobiorców, w porównaniu ze stosowaniem osobno najtańszych preparatów amlodypiny i bisoprololu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Sobycombi w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia, w porównaniu ze stosowaniem</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>skojarzonej terapii osobnymi preparatami amlodypiny i bisoprololu, potwierdzają słabej jakości dowody naukowe. Amlodypina i bisoprolol są jednak lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a łączenie preparatów jest rekomendowane w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych jako działanie poprawiające współpracę pomiędzy lekarzem a pacjentem. To z kolei ma istotny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe.</p> <p>Z perspektywy płatnika publicznego przeprowadzone analizy ekonomiczne wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia, w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, w przypadku refundacji produktu leczniczego w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0. Ponieważ zmniejszenie kosztów terapii z perspektywy świadczeniobiorcy (lub, co najmniej, brak wzrostu cen leków w porównaniu ze stosowaniem osobno najtańszych preparatów amlodypiny i bisoprololu) sprzyja poprawie przestrzegania zaleceń lekarskich, cena wszystkich opakowań preparatu złożonego nie powinna być wyższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 28/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Nie ma wątpliwości co do skuteczności leczenia w obu wskazaniach amlodypiny i bisoprololu, ale w przypadku przyjmowania beta-adrenolityków oraz blokerów kanałów wapniowych ważna jest chronoterapia. W związku z odmiennym mechanizmem działania, podawanie tych leków o różnych porach dnia może zapewnić lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego przez cały dzień. Nie udowodniono (być może ze względu na brak badań) podobnej skuteczności wnioskowanej technologii w porównaniu do terapii skojarzonej podawanej w różnych porach dnia. Przedstawione dowody naukowe stanowią ograniczone źródło wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii złożonej zawartej w jednym produkcie.</p>
Alortia (losartan + amlodypina)	
<p>Stanowisko RP nr 305/2014, nr 306/2014, nr 307/2014, nr 308/2014, nr 309/2014, nr 310/2014, nr 311/2014, nr 312/2014 z dnia 27 października 2014 r.</p>	<p>RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105655, we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji*, jako lek dostępny w aptece na receptę w ramach istniejącej grupy limitowej (45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone) oraz wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Umiarkowanej/dobrej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Alortia w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia. Łączenie preparatów jest rekomendowane w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych, jako działanie poprawiające przestrzeganie zaleceń lekarskich. To z kolei ma istotny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe. Przeprowadzone analizy ekonomiczne wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia, w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej. Rada uważa za zasadne aby, w każdym czasie, cena preparatu złożonego była niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 232/2014 z dnia 27 października 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Alortia we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji*, jako lek dostępny w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej (45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone) oraz wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Alortia (losartan w połączeniu z amlodypiną) w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych zalecają stosowanie łączonych preparatów jako działanie wspomagające przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów. Ma to istotny wpływ na skuteczność prowadzonego leczenia. Przeprowadzone analizy ekonomiczne i finansowa wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej. Prezes Agencji, w ślad za Radą Przejrzystości, uważa za zasadne, stałe utrzymanie ceny preparatu złożonego poniżej sumy cen minimalnych poszczególnych składników.</p>
Tertens-AM (indapamidum + amlodypina)	
<p>Stanowisko RP nr 255/2014, nr 256/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samodzielnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Amlodypina (antagonista kanału wapniowego, CCB) oraz indapamid (diuretyk tiazydopodobny) są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Według wytycznych, połączenie leków z takich grup, jest jednym z zalecanych. Wskazują one również na to, że politerapia stosowana w jednej tabletkie, wiąże się z lepszą współpracą na linii lekarz-pacjent, co przekłada się na lepszą skuteczność leczenia. W związku z faktem, iż nie przeprowadzono badań klinicznych, w</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	których porównywano skuteczność terapii przy pomocy oddzielnie stosowanych preparatów amlodypiny i indapamidu z lekiem złożonym zawierającym obie wymienione substancje czynne Rada uważa, że cena leku nie powinna być wyższa niż suma cen minimalnych dla poszczególnych składników.
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 205/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska RP, uważa za zasadne objęcie ww. produktu leczniczego w wymienionym wskazaniu, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością. Obie substancje czynne zastosowane w produkcie leczniczym Tertens-AM są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Odnalezione wytyczne zalecają skojarzone stosowanie diuretyka i antagonisty kanałów wapniowych. Wskazują one również na to, że politerapia stosowana w jednej tabletkie, wiąże się z lepszą współpracą na linii lekarz-pacjent co przekłada się na lepszą skuteczność leczenia.</p>
Egiramlon (ramipryl + amlodypina)	
<p>Stanowisko RP nr 41/2013, nr 42/2013, nr 43/2013, nr 44/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p>	<p>RP uważa za zasadne finansowanie leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze z poziomem odpłatności 30%, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego nie będzie wyższa niż suma najniższych cen składników.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie tego złożonego preparatu zgodne jest z aktualnymi eksperckimi zaleceniami. Jego przydatność potwierdzają minimalne wymagane wyniki badań ocenianej interwencji i komparatorów. Wobec nieprzekonywujących analiz ekonomicznych Rada proponuje 30% odpłatność, jaką mają aktualnie preparaty amlodypiny.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 27/2013 z dnia 18 lutego 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Egiramlon (ramipryl + amlodypinum), zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesowego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska RP, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności 30%. Jednocześnie, Prezes podtrzymuje sugestię Rady, iż cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jej składników.</p>

*zarejestrowane wskazanie produktu leczniczego Alortia: leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<p>Teldipin (telmisartan + amlodypina), tabletki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg + 5 mg, 28 szt. – █████ zł • 40 mg + 10 mg, 28 szt. – █████ zł • 80 mg + 5 mg, 28 szt. – █████ zł • 80 mg + 10 mg, 28 szt. – █████ zł
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p>	<p>Lek dostępny w aptece na receptę</p>
<p>Poziom odpłatności</p>	<p>30%</p>
<p>Grupa limitowa</p>	<p>45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone</p>
<p>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</p>	<p>Nie dotyczy</p>

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji, tj. leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Teldipin jest analogiczne do wskazania rejestracyjnego, tj. zgodnie z ChPL: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Teldipin będzie on dostępny w aptece na receptę w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, przy poziomie odpłatności 30%. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Grupa limitowa

Lek Teldipin kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej „45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone”, w ramach której finansowany jest obecnie m.in. lek Alortia, będący także preparatem złożonym (losartan + amlodypina), zarejestrowany w analogicznym wskazaniu. Przyjęte przez wnioskodawcę założenie o kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej jest zgodne z zapisem art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętej grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Nadciśnienie tętnicze (ang. *arterial hypertension*) definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg.

Tabela 6. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego (mm Hg) na podstawie wytycznych ESH/ESC (2013) oraz PTNT (2015)

Kategoria	Wartość ciśnienia tętniczego (mm Hg)*		
	Skurczowe		Rozkurczowe
ciśnienie optymalne	< 120	i	< 80
ciśnienie prawidłowe	120-129	i/lub	80-84
ciśnienie wysokie prawidłowe	130-139	i/lub	85-89
nadciśnienie tętnicze stopnia 1.	140-159	i/lub	90-99
nadciśnienie tętnicze stopnia 2.	160-179	i/lub	100-109
nadciśnienie tętnicze stopnia 3.	≥ 180	i/lub	≥ 110
izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe	≥ 140	i	< 90

*na podstawie klinicznych pomiarów ciśnienia tętniczego (w gabinecie lekarskim)

Nadciśnienie tętnicze dzieli się na:

- nadciśnienie tętnicze pierwotne (bez jednoznacznej przyczyny):
 - nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży
 - nadciśnienie tętnicze białego fartucha i nadciśnienie tętnicze ukryte
 - oporne nadciśnienie tętnicze
 - nadciśnienie tętnicze złośliwe
- nadciśnienie tętnicze wtórne (o znanej przyczynie)

Nadciśnienie tętnicze pierwotne jest to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego. Powstaje ono, w przeciwieństwie do nadciśnienia tętniczego wtórnego, bez jednoznacznej przyczyny i jest spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które wpływają na zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego.

Etiologia i patogeneza

Przyjmuje się, że patogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa, a przyczyną rozwoju choroby może być genetycznie uwarunkowane lub środowiskowe zaburzenie działania jednego lub kilku układów uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego.

Rozpoznawanie

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego należy oprzeć na ≥2 pomiarach ciśnienia tętniczego wykonanych podczas 2 lub 3 wizyt zaplanowanych w odstępie kilku miesięcy w przypadku nieznacznie podwyższonych wartości ciśnienia albo kilku tygodni lub dni, gdy wartości ciśnienia są znacznie podwyższone, stwierdzono powikłania narządowe lub ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest duże lub bardzo duże. W szczególnie ciężkich przypadkach rozpoznanie można oprzeć na pomiarach wykonanych podczas jednej wizyty. Pomocniczo stosuje się badania laboratoryjne, EKG, RTG klatki piersiowej i badanie dna oka.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny niepowikłanego nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest mało charakterystyczny. W większości przypadków nadciśnienie pierwotne przez wiele lat przebiega bezobjawowo. Chorzy często zgłaszają ból głowy, zaburzenia snu lub łatwe męczenie się.

Nadciśnienie tętnicze pierwotne może mieć różny przebieg. U niektórych chorych przez długi czas ma charakter zmienny i nie powoduje powikłań narządowych, u innych zaś od początku ma charakter utrwalaony i prowadzi do tego typu powikłań.

Podwyższone ciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych. Ciśnienie skurczowe wyższe o 20 mm Hg lub rozkurczowe wyższe o 10 mm Hg wiąże się z blisko 2-krotnie większym ryzykiem zgonu z przyczyn naczyniowych – nieco większym u osób młodszych, a mniejszym u starszych. Zależność ta utrzymuje się w zakresie od bardzo wysokiego ciśnienia tętniczego aż do 115/75 mm Hg, czyli wartości uznanych za optymalne. Obniżenie ciśnienia tętniczego (nawet niewielkie) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Według badania NATPOL 2011 rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej dorosłych Polaków (< 80 r.ż.) wynosi 32%. Częściej chorują mężczyźni (35% vs 29%). Wykrywalność nadciśnienia tętniczego wynosi 70%. Odsetek chorych z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym to 26%. Nadciśnienie tętnicze pierwotne dotyczy więcej niż 90% przypadków występowania nadciśnienia. Częstość występowania nadciśnienia stale rośnie – zgodnie z wynikami badania WOBASZ II w 2014 roku wynosiła 43%.

Aktualne postępowanie medyczne

W leczeniu wskazań naglących i pilnych o sposobie postępowania decydują wysokość ciśnienia tętniczego, rodzaj powikłań narządowych, wiek chorego i choroby współistniejące. Leczenie przewlekłe nadciśnienia tętniczego obejmuje zmianę stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych i zwalczanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – w razie wskazań leczenie hipolipemizujące i przeciwplatekcyjne. Główne grupy leków przeciwnadciśnieniowych, uznanych w wytycznych, jako podstawowe do stosowania w monoterapii i leczeniu skojarzonym, to diuretyki, beta-blokery, blokery kanału wapniowego: antagonisty kanału wapniowego (CCB, ang. *calcium channel blocker*) (m.in. amlodypina), inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, ang. *angiotensin converting enzyme inhibitor*) i blokery receptora angiotensynowego: antagonisty receptora angiotensyny II (ARB, ang. *angiotensin receptor blocker*) (m.in. telmisartan). Skuteczność tych grup w obniżaniu ciśnienia tętniczego i zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego jest podobna

Źródła: Szczekliak 2016, PTNT 2015, PTNT/PTK 2017, AWA Sobycombi 2015, AWA Candezek Combi 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ (pismo z dn. 29 maja 2018 r., znak: DGL.036.22.2018 2018.30651.MB) w latach 2015, 2016 i 2017 odnotowano odpowiednio 6 709 385, 6 586 903, 6 519 028 pacjentów w wieku powyżej 18 r. ż. z rozpoznaniem ICD-10 I10 (samoistne (pierwotne) nadciśnienie), w tym odpowiednio 1 541 855, 1 528 037, 1 505 655 pacjentów wieku powyżej 75 r.ż. Produkty lecznicze zawierające telmisartan oraz produkty lecznicze zawierające amlodypinę zostały zrefundowane równocześnie u odpowiednio 86 969, 90 665, 95 090 pacjentów – dane dotyczą wszystkich dawek telmisartanu i amlodypiny, przy czym należy wskazać, że telmisartan jest refundowany wyłącznie w dawkach 40 mg i 80 mg, natomiast amlodypina w dawkach 2,5 mg (1 produkt leczniczy na 65 refundowanych), 5 mg i 10 mg. Zgodnie z włączonym do AKL wnioskodawcy badaniem *Littlejohn 2009* średnio u ok. 62% pacjentów przyjmujących telmisartan (TELM) i amlodypinę (AMLO) w terapii skojarzonej uzyskuje się kontrolę ciśnienia tętniczego krwi, zatem populacja pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku (pacjenci z kontrolowanym nadciśnieniem stosujący TELM i AMLO w terapii skojarzonej) wynosi ok. 55-60 tys. osób rocznie.

Populacja docelowa będzie prawdopodobnie mniejsza, gdyż mało prawdopodobne jest, aby wszyscy pacjenci u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego w trakcie przyjmowania terapii skojarzonej TELM/AMLO przeszli na terapię preparatem złożonym. Przy przyjęciu, że odsetek takich pacjentów będzie podobny jak w przypadku leku Alortia i terapii skojarzonej LOS/AMLO (szczegóły Rozdz. 6.3.3) populacja docelowa wyniosłaby ok. 14-16,5 tys. rocznie.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu, jednak do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

Tabela 7 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej				
NFZ	Pacjenci wg rozpoznania ICD-10: I10 – samoistne (pierwotne) nadciśnienie	2015	2016	2017
	Liczba pacjentów > 18 roku życia	6 709 385	6 586 903	6 519 028
	Liczba pacjentów > 75 roku życia	1 541 855	1 528 037	1 505 655
	Liczba pacjentów > 18 roku życia, u których zrefundowano jednocześnie produkt leczniczy telmisartan oraz produkt leczniczy amlodypina	86 969	90 665	95 090
	Liczba pacjentów > 75 roku życia, u których zrefundowano jednocześnie produkt leczniczy telmisartan oraz produkt leczniczy amlodypina	23 234	25 684	27 981

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej			
Liczba pacjentów > 18 roku życia, u których zrefundowano złożony produkt leczniczy telmisartan + amlodypina	317	226	197
Liczba pacjentów > 75 roku życia, u których zrefundowano złożony produkt leczniczy telmisartan + amlodypina	284	209	183

W kontekście otrzymanych danych z NFZ można stwierdzić, że łączna populacja docelowa skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w liczbie ok. 7 tys. i 12 tys. pacjentów rocznie w kolejnych latach refundacji wydaje się być niedoszacowana (patrz rozdz. 6.1.2. i rozdz. 6.3.3.).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com>);
- PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:
 - Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (<https://nadcisnienietetnicze.pl/>)
 - European Society of Hypertension (<http://www.eshonline.org/>)
 - European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org/>)
 - International Society of Hypertension (<https://www.ish-world.com/>)
 - American College of Cardiology (<http://www.acc.org>)
 - The American Heart Association - Professional Heart Daily (<https://professional.heart.org/>)
 - National Heart Foundation of Australia (<https://www.heartfoundation.org.au/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 21-28.05.2018 r. Wykorzystano słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, hypertension.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu nadciśnienia tętniczego: polskie PTNT/PTK 2017, polskie PTNT 2015, europejskie ESH 2013, światowe WHO 2007, wytyczne wydane wspólnie przez międzynarodowe ISH i amerykańskie ASH 2014, brytyjskie NICE 2016, amerykańskie ACC 2017, amerykańskie AMA JNC8 2014, australijskie NHFA 2016. Większość odnalezionych wytycznych preferuje preparaty złożone w przypadku stosowania kombinacji dwóch leków. Jako główny powód podaje się uproszenie terapii i związane z tym lepszą współpracę pacjenta z lekarzem (adherence). Wytyczne nie wskazują na konkretne preparaty. W odnalezionych rekomendacjach nie odniesiono się do preparatu Teldipin ani leku oryginalnego Twynsta. Połączenie telmisartanu z amlodypiną jako przykład preparatu złożonego, SPC (ang. single pill combination) pojawia się jedynie w polskich wytycznych PTNT/PTK 2017, jednakże skojarzenie leków z grupy ARB (do których należy telmisartan) z antagonistami wapnia (do których należy amlodypina) przywoływane jest w większości wytycznych.

W polskich wytycznych PTNT/PTK 2017 „Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce” zaproponowano nowy algorytm terapii hipotensyjnej, w którym przy stosowaniu kombinacji dwóch leków

preferowane są preparaty złożone, SPC (ang. single pill combination). Według wytycznych stosowanie SPC ze względu na mniejszą liczbę tabletek i wygodę dawkowania poprawia współpracę pacjenta z lekarzem (adherence), zarówno mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (compliance), jak i wytrwałością terapeutyczną (persistance). Ponadto stosowanie SPC może również przyczynić się do zmniejszenia drugiej poważnej przyczyny niskiej skuteczności leczenia hipotensyjnego, czyli inercji terapeutycznej lekarzy, zmniejszając obawy związane ze stosowaniem kilku leków hipotensyjnych jednocześnie. Według wytycznych silną rekomendację preferowania SPC w przypadkach stosowania leczenia skojarzonego należy przyjąć na zasadzie „zdroworozsądkowej”, gdyż lepszy compliance pacjentów przekłada się na lepszą skuteczność hipotensyjną.

Polskie wytyczne PTNT 2015 „Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym” rekomendowanie preparatów złożonych również opierają na wyższym compliance. Według PTNT 2015 stosowanie leków złożonych upraszcza schemat terapii, co jest jedną z metod poprawy kontroli ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem ze względu na lepszą współpracę z chorym, a także ma znaczenie w leczeniu osób w podeszłym wieku, u których terapia powinna być uproszczona ze względu na obniżoną sprawność intelektualną.

Najważniejsze informacje dotyczące preparatów złożonych zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTNT/PTK 2017 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce. Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego</p> <p><i>Za podstawowe przyczyny małej skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego uznaje się słabe stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich w zakresie zmian stylu życia, ale także farmakoterapii (niski compliance), inercję terapeutyczną lekarzy, a w ostatnich latach brak istotnego postępu w zakresie nowych leków hipotensyjnych na świecie. Zanotowany, mimo tych okoliczności, postęp w skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce można z dużym prawdopodobieństwem wiązać z pojawieniem się do dyspozycji lekarzy złożonych leków hipotensyjnych (SPC, single pill combination), które poprawiają compliance, ograniczają inercję terapeutyczną i stanowią ekwiwalent postępu w zakresie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. (...)</i></p> <p><i>Przyczyną wydania po czterech latach obecnego konsensusu ekspertów jest narastająca liczba dowodów potwierdzająca korzyści stosowania spc w nadciśnieniu tętniczym, także w skojarzeniu z dyslipidemią, rozszerzające się wskazania do ich zastosowania w algorytmie leczenia nadciśnienia tętniczego oraz pojawiające się w ostatnich latach (...) nowe typy złożonych leków hipotensyjnych dostępne dla lekarzy w Polsce (...)</i></p> <p><i>Obecnie większość SPC ma od trzech (SPC dwuskładnikowe) do sześciu (SPC trójskładnikowe) postaci, co pozwala na swobodną modyfikację leczenia, szczególnie przy obowiązującym obecnie założeniu, że zwiększanie dawki leku w razie niedostatecznej kontroli ciśnienia ma miejsce po 2–4 tygodniach. Potencjalne trudności w określeniu źródła działań niepożądanych ograniczają się jedynie do ewentualnych odczynów alergicznych, ponieważ typowe objawy niepożądane leków hipotensyjnych z podstawowych grup różnią się od siebie i są łatwo identyfikowalne. Część korzyści stosowania SPC (mniejsze dawki poszczególnych preparatów, a co za tym idzie lepsza tolerancja, szybsze uzyskanie kontroli ciśnienia) wynika z zalet leczenia skojarzonego. (...)</i></p> <p><i>Kolejne korzyści, związane już bezpośrednio z formą SPC, a więc mniejsza liczba tabletek i wygoda dawkowania, przekładają się na najistotniejszą ich zaletę, a więc poprawę szeroko pojętej współpracy pacjenta z lekarzem (adherence), zarówno mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (compliance), jak i wytrwałością terapeutyczną (persistance). W tym względzie nadal najbardziej referencyjna jest metaanaliza Gupty i wsp. (...) Wiele wcześniejszych i późniejszych przeglądów systematycznych, metaanaliz i retrospektywnych analiz kohortowych, chociaż nie wszystkie, potwierdza korzyści stosowania SPC w leczeniu nadciśnienia w odniesieniu do poprawy stosowania się pacjentów do zaleceń farmakoterapii [Waeber 1999, Wan 2014, Mallat 2016]. (...)</i></p> <p><i>Należy przypuszczać, że stosowanie SPC może również przyczynić się do zmniejszenia drugiej poważnej przyczyny niskiej skuteczności leczenia hipotensyjnego, czyli inercji terapeutycznej lekarzy, zmniejszając obawy związane ze stosowaniem kilku leków hipotensyjnych jednocześnie. (...)</i></p> <p><i>Spośród nich do podstawowych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego należy zaliczyć inhibitor ACE + antagonistę wapnia, inhibitor ACE + diuretyk tiazydowy/ tiazydopodobny, sartan + diuretyk tiazydowy i sartan + antagonistę wapnia (...) W obrębie tych czterech połączeń można zarysować pewne preferencje ich stosowania w zależności od globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta i jego statusu metabolicznego (...)</i></p> <p><i>Połączenie inhibitor ACE + antagonistę wapnia należy uznać za optymalne u pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (...)</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>SPC zawierające inhibitor ACE + diuretyk tiazydowy/ tiazydopodobny wykorzystywane są w celu wzmocnienia efektu hipotensyjnego inhibitora ACE poprzez wywołanie hipowolemii i zwiększenie aktywności reninowej osocza przez diuretyk tiazydowy/ /tiazydopodobny, raczej u pacjentów wyższego ryzyka sercowo-naczyniowego. (...)</p> <p>Najczęściej wykorzystywane w Polsce skojarzenie sartan + diuretyk tiazydowy ma podobny synergistyczny efekt hipotensyjny, ale powinno być wykorzystywane raczej u pacjentów z umiarkowanym i niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym. (...)</p> <p>Ostatnie z podstawowych SPC, to jest sartan + antagonistą wapnia, ze względu na brak dużych badań EBM jest rzadziej wykorzystywane. Warto jednak pamiętać o tym typie SPC, zwłaszcza o połączeniach walsartanu z amlodypiną (...) i telmisartanu z amlodypiną (TEAMSTA) [Littlejohn 2009], ze względu na bardzo dobrą tolerancję, korzystny profil metaboliczny i udokumentowany efekt hipotensyjny, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi. Połączenia te zawierają składowe o udowodnionej wcześniej skuteczności w dużych badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym czy chorobą wieńcową. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem gotowego połączenia telmisartanu z amlodypiną docelową wartość ciśnienia tętniczego udało się uzyskać u 80% pacjentów z nadciśnieniem 1. lub 2. stopnia i 50% chorych z nadciśnieniem 3. stopnia, przy rzadkim występowaniu działań niepożądanych. (...)</p> <p>Wydaje się, że silną rekomendacją preferowania SPC w przypadkach stosowania leczenia skojarzonego należy przyjąć na zasadzie zdroworozsądkowej. Skoro leki złożone zapewniają lepszy compliance pacjentów, to musi się to przekładać na lepszą skuteczność hipotensyjną (...) W tym kierunku idzie pozycjonowanie stosowania SPC w zaleceniach PTNT 2015 (...).</p> <p>Większość SPC ma tak zwane wskazanie „intensyfikacyjne”, czyli warunek braku kontroli za pomocą jednej składowej, lub tak zwane wskazanie „substytucyjne”, czyli warunek wcześniejszej odpowiedniej kontroli ciśnienia na obu składowych SPC. Logiczne byłoby przyznanie wszystkim SPC wskazania rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym od 2. stopnia (czyli zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych), skoro nic nie stoi obecnie na przeszkodzie, by lekarz zalecił dowolne dwa leki hipotensyjne w skojarzeniu jako rozpoczęcie leczenia. Za takim rozwiązaniem przemawiają nie tylko względy medyczne, ale również racje ekonomiczne.</p> <p>Proponowany nowy algorytm terapii hipotensyjnej:</p>
<p>PTNT 2015 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego</p> <p><u>Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego:</u></p> <p>Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym do osiągnięcia dobrej kontroli BP wymaga dwóch leków hipotensyjnych. Dotyczy to połowy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia oraz większości pacjentów z wyższymi wyjściowymi wartościami BP.</p> <p>Dlatego w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia jednego lub obu leków do dawki maksymalnej.</p> <p>Do podstawowych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACE-I + antagonistą wapnia, • ACE-I + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • ARB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, • ARB + antagonistą wapnia, • ACE-I + b-adrenolityk, • antagonistą wapnia + b-adrenolityk, • antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny. <p><u>Stale kombinacje leków hipotensyjnych:</u></p> <p><i>W leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia (badania STITCH i ACCOMPLISH), uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (metaanalizy). Stosowanie preparatów złożonych dodatkowo zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego w stosunku do algorytmu monoterapii–terapia skojarzona, a jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków. Preparaty złożone są polecane do rozpoczynania terapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia, co uwzględnia algorytm postępowania w terapii hipotensyjnej. Spośród siedmiu wymienionych preferowanych skojarzeń leków hipotensyjnych sześć jest dostępnych w Polsce w postaci preparatów złożonych. (...)</i></p> <p><i>W przyszłości leczenie skojarzone lekami w dawkach mniejszych niż standardowe dostępnych w leku złożonym dwu- i trójskładnikowym może okazać się alternatywą w rozpoczęciu terapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym odpowiednio 1. i 2/3. stopnia.</i></p> <p><u>Metody poprawy kontroli ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem</u></p> <p><i>(...) Zdecydowanie lepszą współpracę w zakresie terapii hipotensyjnej można uzyskać, upraszczając schemat terapii (preferowanie preparatów złożonych) (...)</i></p> <p><u>Nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku</u></p> <p><i>(...) Ze względu na obniżoną sprawność intelektualną w podeszłym wieku terapia powinna być uproszczona, z częstym wykorzystaniem leków złożonych (...) (siła zaleceń – kolor zielony)</i></p> <p><i>Ze względów dydaktycznych wprowadzono podział na trzy kolory „światła drogowych” w sposób uproszczony odpowiadające typowym klasom zaleceń z uwzględnieniem siły dowodów naukowych, ale także, w większym stopniu niż ma to miejsce w wytycznych ESH/ESC 2013, oddający opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Kolory te oznaczają:</i></p> <p><i>zielony — zalecenie określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych, ewentualnie na jednoznacznej opinii ekspertów wynikającej z codziennej praktyki klinicznej;</i></p> <p><i>żółty — sugestię zasadności określonego postępowania, mimo braku lub niejednoznacznych dowodów z badań naukowych, opartą na opinii większości ekspertów wynikającej ze zdrowego rozsądku i osobistego doświadczenia klinicznego;</i></p> <p><i>czerwony — zalecenie szkodliwości określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych lub braku uzasadnienia określonego postępowania.</i></p>
<p>ESH 2013 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak poważnego konfliktu interesów, informacje dostępne na stronie www.escardio.org/guidelines</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego</p> <p>W terapii skojarzonej preferowane jest stosowanie SPC, ponieważ redukcja liczby tabletek przyjmowanych dziennie zwiększa współpracę pacjenta z lekarzem (adherence), która w przypadku nadciśnienia tętniczego jest na niskim poziomie (siła zaleceń: IIb, poziom dowodów naukowych: B) i poprawia kontrolę ciśnienia. Powyższe podejście ułatwia obecnie dostępność różnych kombinacji dawek leków w preparatach złożonych, co minimalizuje ryzyko jednej z niedogodności związanej ze stosowaniem preparatów złożonych, niemożności zwiększenia dawki jednego z leków niezależnie od drugiego.</p> <p>Siła zaleceń: IIb – użyteczność/skuteczność udowodniona w mniejszym stopniu przez dowody naukowe/opinie. Sugerowane sformułowanie: (zalecenie) może być rozważone.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: B – dane pochodzące z pojedynczego badania RCT lub dużego badania nRCT.</p>
<p>WHO 2007 (Świat)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów, informacje dostępne http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/hypertension/en/</p>	<p>Wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego</p> <p>Preparaty złożone:</p> <p>Jako że wielu pacjentów może odnieść korzyści z leczenia kilkoma lekami o udowodnionej skuteczności w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, wprowadzono preparaty złożone, przy zastosowaniu formuły <i>fixed-dose</i>, które pierwotnie zaproponowano w celu rozwiązania dwóch problemów: trudności we współpracy pacjenta z lekarzem (adherence) w przypadku leczenia wymagającego stosowania kilku tabletek oraz niewłaściwych dawek często przepisywanych w rutynowej praktyce klinicznej.</p> <p>Uzasadnienie doboru składników w preparacie złożonym wymaga szczegółowej analizy.</p> <p>Dokonując przeglądu dowodów naukowych przemawiających za stosowaniem preparatów złożonych stwierdzono, że:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) szacowany efekt leczenia mógł być wyolbrzymiony b) współpraca pacjenta z lekarzem może być niska w populacji osób zdrowych c) niezbędne są nowe badania dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej oraz efektywności kosztowej d) zbadania wymagają kwestie społeczne i behawioralne

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Ponadto należy wziąć pod uwagę potencjalnie szkodliwy wpływ podejścia opartego na masowym podawaniu leków na strategię zdrowotne związane z kontrolą palenia tytoniu, zdrową dietą i aktywnością fizyczną.</p> <p>Autorzy są ogólnie zgodni co do potrzeby dalszych badań nad preparatami złożonymi oraz dalszego stałego zaangażowania w programy zdrowia publicznego w zakresie zapobiegania chorobom układu krążenia.</p> <p>Wytyczne oparto na danych zamieszczonych w aktualnych innych wytycznych klinicznych oraz na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych. Ocenę poziomu naukowego i siły zaleceń dokonano w oparciu o metodologię SIGN i GRADE.</p> <p>Siła zaleceń (od A do D) koreluje z poziomem dowodów naukowych (od 1++ do 4), w oparciu o które dane zalecenia powstały. Nie odzwierciedla klinicznego znaczenia zaleceń.</p>
<p>ISH ASH 2014 (Świat/USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego</p> <p>Wybór leczenia:</p> <p>Leki długodziałające wymagające przyjmowania raz dziennie preferowane są względem leków wymagających wielokrotnego podawania, gdyż pacjenci z większym prawdopodobieństwem będą przestrzegać uproszczonego schematu leczenia. Z tego samego powodu w przypadku przepisania więcej niż jednego leku, zastosowanie preparatu złożonego z dwoma odpowiednimi substancjami w jednej tabletkie może uprościć leczenie dla pacjentów, mimo że w niektórych przypadkach preparaty złożone mogą być droższe niż indywidualne leki stosowane w skojarzeniu.</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p> <p>W komentarzu autorzy wytycznych przyznają, że opublikowane dane pochodzące z badań klinicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego są niewystarczające do stworzenia wytycznych całkowicie opartych na dowodach naukowych, co wiąże się z tym, że część wytycznych odzwierciedla opinie i doświadczenie ekspertów.</p>
<p>NICE 2016 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów - Appendix B</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia nadciśnienia tętniczego u dorosłych</p> <p>W przypadku braku kontroli ciśnienia krwi przez leki stosowane w monoterapii zaleca się terapię skojarzoną CCB w połączeniu z inhibitorem ACE lub ARB.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do preparatów złożonych.</p>
<p>ACC 2017 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów - Appendix 1</p>	<p>Wytyczne dotyczące profilaktyki, diagnozy, oceny i leczenia nadciśnienia tętniczego u dorosłych*</p> <p>Stosowanie preparatów złożonych zamiast osobnych preparatów poszczególnych leków w terapii skojarzonej może mieć korzystny wpływ na przestrzeganie zaleceń przez chorych [IIa/B-NR].</p> <p>klasa zalecenia: IIa Wyniki badań lub panujące opinie przemawiają za przydatnością lub skutecznością określonego postępowania, ale potrzebne są dalsze badania</p> <p>stopień wiarygodności danych: BNR - dane o średniej jakości pochodzące z ≥1 dobrze zaprojektowanego badania bez randomizacji, badania obserwacyjnego lub rejestru, lub z metaanalizy obejmującej takie badania</p>
<p>AMA JNC8 2014 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u dorosłych</p> <p>Głównym celem leczenia nadciśnienia jest osiągnięcie i utrzymanie docelowego ciśnienia krwi. Jeśli cel ten nie został osiągnięty w ciągu miesiąca, należy zwiększyć dawkę leku lub dodać drugi lek należący do innej klasy (diuretyk tiazydowy, CCB, ACEi lub ARB). (siła rekomendacji: stopień E - opinia ekspercka).</p> <p>Strategie dawkowania leków przeciwnadciśnieniowych:</p> <p>A. Rozpocząć terapię jednym lekiem, dostosować dawkę do maksymalnej zalecanej, następnie dodać drugi lek</p> <p>B. Rozpocząć terapię jednym lekiem, następnie dodać drugi lek przed osiągnięciem maksymalnej zalecanej dawki leku pierwszego</p> <p>C. Rozpocząć terapię dwoma lekami w tym samym czasie, albo w postaci dwóch osobnych preparatów albo w postaci preparatu złożonego.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</p> <p>Wytyczne oparto na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych.</p> <p>Stopień E - opinia ekspercka: brak wystarczających dowodów, dowody niejasne lub sprzeczne, ale postępowanie rekomendowane przez komitet ekspertów. Niejasna korzyść, stosunek korzyści do ryzyka nie może być określony ze względu na niewystarczające dowody, niejasne lub sprzeczne, jednakże zdaniem komitetu ważne jest stworzenie wytycznych w tym zakresie. Zalecane są dalsze poszukiwania w tej dziedzinie.</p>
<p>NHFA 2016 (Australia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia nadciśnienia tętniczego u dorosłych</p> <p>W wytycznych preparaty złożone pojawiają się jedynie przy wskazaniu potencjalnych ograniczeń związanych z rozpoczynaniem leczenia nadciśnienia tętniczego dwoma lekami stosowanymi w skojarzeniu. Jako ograniczenie wskazano, że preparaty złożone (SPC) mogą nie być refundowane w ramach Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) w leczeniu początkowym nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Nie odniesiono się do SPC w rozdziale dotyczącym strategii zwiększających współpracę pacjenta z lekarzem (adherence).</p> <p>Wytyczne oparto na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych.</p> <p>Poziom dowodów naukowych opisano zgodnie ze standardami NHMRC i GRADE. Siłę rekomendacji określono na: silną (strong) lub słabą (weak).</p>

Skróty: **ACC** – American College of Cardiology; **ACE-I** – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme inhibitor); **AMA JNC8** – American Medical Association Joint National Committee; **ARB** – antagonist receptoru angiotensyny II (ang. angiotensin receptor blocker); **BP** – ciśnienie tętnicze krwi (ang. blood pressure); **CCB** – antagonist kanału wapniowego (ang. calcium channel blocker); **ESC** – European Society of Cardiology; **ESH** – European Society of Hypertension; **ISH ASH** – International Society of Hypertension and American Society of Hypertension; **NHFA** – National Heart Foundation of Australia; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **PBS** – Pharmaceutical Benefits Scheme; **PTNT/PTK** – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego/Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; **RCT** – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized clinical trial); **SPC** – złożone leki hipotensyjne (ang. single pill compilation); **WHO** – World Health Organisation

* fragment tłumaczenia wytycznych przytoczony za : Prejbisz A., Januszewicz A.: Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym w świetle wytycznych amerykańskich 2017. Med. Prakt., 2018: 2: 30–38

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W czasie prac nad niniejszą analizą nie otrzymano opinii eksperckich w sprawie wnioskowanej technologii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.32), spośród leków rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej do stosowania w samoistnym nadciśnieniu tętniczym obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje w ramach następujących grup limitowych:

- 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone
 - eprosartan
 - irbesartan,
 - kandesartan cyleksetylu + amlodypina (preparat złożony)
 - kandesartan cyleksetylu + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
 - kandesartan cyleksetylu,
 - losartan + amlodypina (preparat złożony),
 - losartan + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
 - losartan,
 - telmisartan
 - telmisartan + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
 - walsartan
 - walsartan + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone
 - benazepril
 - cilazapril + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
 - cilazapril,
 - enalapril,
 - imidapril
 - lisinopril + amlodypina (preparat złożony),
 - lisinopril + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
 - lisinopril,
 - perindopril + amlodypina (preparat złożony)
 - perindopril + indapamid (preparat złożony),
 - perindopril,
 - quinapril,
 - ramipril + felodypina (preparat złożony),
 - ramipril + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
 - ramipril,
- 43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny – diltiazem
- 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil
- 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny
 - amlodypina,
 - felodypina,
 - lacydypina,
 - nitrendypina,
 - ramipril + amlodypina (preparat złożony)
- 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego
 - acebutolol
 - atenolol,
 - bisoprolol,
 - karwedilol

- metoprolol,
- nebiwolol,
- 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego
 - propranolol
 - sotalol
- 36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe
 - amilorid + hydrochlorotiazyd (preparat złożony)
 - clopamid,
 - indapamid
 - indapamid + amlodypina (preparat złożony)

Ponadto w nadciśnieniu tętniczym refundowane są także: doksazosyna i terazosyna (antagoniści receptorów α_1 -adrenergicznych, grupa limitowa 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne), klonidyna (lek antyadrenergiczny, grupa limitowa 35.0, Leki antyadrenergiczne działające ośrodkowo - klonidyna), furosemid (lek moczopędny, grupa limitowa 37.0, Leki moczopędne - pętlowe) i spironolakton (antagonista aldosteronu, grupa limitowa 38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli stanowiącej załącznik nr 6.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Politerapia telmisartanem i amlodypiną podawana w oddzielnych produktach	<p>„Za podstawowy komparator uznano telmisartan i amlodypinę podawane w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w formie terapii skojarzonej co lek złożony, ponieważ (jak wynika z zarejestrowanego wskazania dla leku Teldipin) są to jedyne opcje terapeutyczne bezpośrednio zastępowane przez ocenianą technologię.”</p> <p>„(...) stwierdzono za niezasadne przyjęcie terapii składającej się z innych leków z grupy ARB i CCB niż telmisartan i amlodypina jako komparator dla terapii TELM+AMLO.”</p> <p>„(...) w dotychczas przeprowadzonych procesach refundacyjnych dla innych leków skojarzonych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego uznano za zasadne przyjęcie jako komparatora leczenia skojarzonego lekami wchodzącymi w skład leku złożonego (...).”</p>	W opinii analityków Agencji wybór komparatora jest właściwy

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Teldipin (lek złożony: telmisartan+amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u chorych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań pierwotnych zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których stosowane jest leczenie zastępcze telmisartanem i amlodypiną w takich samych dawkach jak w leku Teldipin.	Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z nadciśnieniem tętniczym wtórnym.	<p>Jak wskazał wnioskodawca: Ze względu na potencjalne różnice rasowe w odniesieniu do terapii przeciwnadciśnieniowej, uznano, iż właściwym będzie włączenie badań przeprowadzonych na chorych z populacji jak najbardziej zbliżonych do populacji polskiej, tj. badania w których chorzy rasy kaukaskiej stanowili znaczącą większość wszystkich analizowanych osób.</p> <p><u>Komentarz analityka:</u> Wnioskowane wskazanie zakłada, że grupą docelową dla stosowania produktu leczniczego Teldipin są pacjenci wcześniej stosujący terapię skojarzoną TELM+AMLO. W odnalezionych badaniach pacjenci stosowali uprzednio głównie amlodypinę.</p>
Interwencja	Telmisartan i amlodypina – złożony produkt leczniczy podawany doustnie w postaci tabletek. Dawkowanie dla poszczególnych produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • telmisartan w dawce 40 mg lub 80 mg; • amlodypina w dawce 5 mg lub 10 mg. 	Inna niż wymieniona.	Bez uwag.
Komparatory	Terapia skojarzona telmisartanem i amlodypiną podawanymi doustnie w postaci tabletek. Dawkowanie dla poszczególnych produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • telmisartan w dawce 40 mg lub 80 mg; • amlodypina w dawce 5 mg lub 10 mg. 	Inna niż wymieniona.	Bez uwag.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	-	Bez uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.		
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • ocena odpowiedzi na leczenie (m.in. na podstawie oceny zmian ciśnienia tętniczego); • ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (na podstawie skali oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego (SCORE, ang. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>); • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.	Bez uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); • Badania jednoramienne – długookresowe przedłużenia badań, pozwalające na ocenę interwencji badanej w dłuższym horyzoncie czasowym (dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych interwencji). 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy, opisy przypadków, opracowania poglądowe; • Badanie jednoramienne niestanowiące źródła dodatkowych danych, uzupełniających wyniki pochodzące z włączonych badań z grupą kontrolną. 	Bez uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania, w których udział brało co najmniej 100 chorych w grupie; • Publikacje pełnotekstowe; • Publikacje w językach: polskim lub angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście; • Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. 	Bez uwag.

W odniesieniu do opracowań wtórnych poszukiwano tych, które dotyczyły zastosowania telmisartanu i amlodypiny u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w trzech głównych bazach informacji medycznej tj.: Pubmed (Medline), EMBASE oraz Cochrane Library. Ponadto w celu identyfikacji istniejących, pierwotnych badań klinicznych, przeszukano rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register), system baz danych: Center for Reviews and Dissemination oraz strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA). W procesie wyszukiwania korzystano także z: referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych oraz rejestrów badań klinicznych. Jako datę ostatniej aktualizacji wyszukiwania podano 5 lutego 2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe interwencji – telmisartan, amlodipine) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). W procesie identyfikacji opracowań nie pominięto żadnej z istotnych baz

danych. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (m. in. Teldipin, Telmisartan, Amlodipine), bez zawężenia do jednostki chorobowej. Przeszukiwania weryfikacyjne zostały przeprowadzone dnia 09.05.2018 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono cztery badania randomizowane, w których oceniano terapię TELM+AMLO z zastosowaniem leku złożonego, w populacji chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym:

- badanie *TEAMSTA-5* (publikacja *Neldam 2011*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TELM40+AMLO5 (FDC¹) oraz TELM80+AMLO5 (FDC) względem monoterapii (MONO) AMLO5 lub AMLO10;
- badanie *TEAMSTA-10* (publikacja *Neldam 2011a*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TELM40+AMLO10 (FDC) oraz TELM80+AMLO10 (FDC) względem monoterapii AMLO10;
- badanie *TEAMSTA Severe HTN* (publikacja *Neutel 2012*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TELM80+AMLO10 (FDC) względem monoterapii TELM80 lub AMLO10 w populacji chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym;
- badanie *TEAMSTA Diabetes* (publikacja *Sharma 2012*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TELM80+AMLO10 (FDC) względem monoterapii AMLO10 w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym i współwystępującą cukrzycą typu 2.

Skuteczność TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC²) została oceniona na podstawie porównania pośredniego badań:

- *TEAMSTA-5* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009*) – wspólną referencję stanowiła AMLO5 lub AMLO10;
- badania *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009*) – wspólną referencję stanowiła AMLO10;
- badania *TEAMSTA Severe HTN* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009a*) – wspólną referencję stanowiła AMLO10 lub TELM80.

W AW wykorzystano ponadto wyniki badań 1235.3 oraz 1235.4, w których wykazano biorównoważność porównywanych terapii (szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 3.16 AKL wnioskodawcy).

Dodatkowo, w ramach analizy bezpieczeństwa włączono otwarte, jednoramienne badania długookresowe *TEAMSTA-5 follow-up*, *TEAMSTA-10 follow-up*. Ponadto uwzględniono badanie randomizowane *TEAMSTA Protect I*, gdzie grupa kontrolna nie stanowiła komparatora w niniejszej ocenie (porównano terapie złożone TELM80+AMLO10 z olmesartanem (OLM) 40 mg + hydrochlorotiazydem (HYDRO) 25 mg). Wyniki dla jednego ramienia przedstawiono w rozdziale 3.14.1.2 AW.

W zakresie opracowań wtórnych włączono jedną publikację *Neldam 2013* dotyczącą porównania zastosowania telmisartanu i amlodypiny względem monoterapii tymi lekami u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących interwencję ocenianą z wybranym komparatorem, w niniejszej analizie skupiono się na ocenie skuteczności TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC) przeprowadzonej w porównaniu pośrednim i te wyniki z analizy wnioskodawcy zostały przedstawione w niniejszej AWA.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (porównanie pośrednie – analiza główna).

¹ ang. fixed-dose combinations – lek złożony

² ang. free-drug combinations – stosowanie oddzielnych preparatów w ramach terapii skojarzonej

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>TEAMSTA-5 (główna publikacja Neldam 2011)</p> <p>Badanie finansowane przez Boehringer Ingelheim</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane - podwójnie zaślepione - wieloośrodkowe (129) - międzynarodowe <p>Interwencja:</p> <p>Interwencja badana: lek złożony, dwuskładnikowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - telmisartan p.o w dawce 40 mg + amlodypina p.o. w dawce 5 mg raz/dobę; - telmisartan p.o w dawce 80 mg + amlodypina p.o. w dawce 5 mg raz/dobę; <p>Interwencja kontrolna: monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - amlodypina p.o. w dawce 5 mg raz/dobę; - amlodypina p.o. w dawce 10 mg raz/dobę; <p>Czas obserwacji:</p> <p>I etap przesiewowy: 6 tygodni (przed randomizacją); II etap: 8 tygodni (etap właściwy badania);</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 r.ż.; - pierwotne nadciśnienie tętnicze; - ciśnienie rozkurczowe ≥ 95 mmHg u chorych otrzymujących leczenie hipotensyjne oraz ≥ 100 mmHg u chorych niestosujących takiego leczenia, mierzone w pozycji siedzącej; - niewystarczająca odpowiedź na leczenie amlodypiną przed randomizacją (definiowana jako ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mmHg po 6 tygodniach stosowania amlodypiny w dawce 5 mg w I etapie badania). <p>Liczba pacjentów:</p> <p>N= 1097 Grupa badana TELM40+AMLO5: n=277 Grupa badana TELM80+AMLO5: n=277 Grupa kontrolna AMLO5: n=267 Grupa kontrolna AMLO10: n=276</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena odpowiedzi na leczenie (uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi ($<140/90$ mmHg); uzyskanie kontroli skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg); uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg); redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja ≥ 15 mmHg); redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja ≥ 10 mmHg); - zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych; - ocena profilu bezpieczeństwa (działania niepożądane, zdarzenia niepożądane).
<p>TEAMSTA-10 (główna publikacja Neldam 2011a)</p> <p>Badanie finansowane przez Boehringer Ingelheim</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane - podwójnie zaślepione - wieloośrodkowe (97) - międzynarodowe <p>Interwencja:</p> <p>Interwencja badana: lek złożony, dwuskładnikowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - telmisartan p.o w dawce 40 mg + amlodypina p.o. w dawce 10 mg raz/dobę; - telmisartan p.o w dawce 80 mg + amlodypina p.o. w dawce 10 mg raz/dobę; <p>Interwencja kontrolna: monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - amlodypina p.o. w dawce 10 mg raz/dobę; <p>Czas obserwacji:</p> <p>I etap przesiewowy: 8 tygodni (przed randomizacją); II etap: 8 tygodni (etap właściwy badania);</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 r.ż.; - pierwotne nadciśnienie tętnicze; - ciśnienie rozkurczowe ≥ 95 mmHg u chorych otrzymujących leczenie hipotensyjne oraz ≥ 100 mmHg u chorych niestosujących takiego leczenia, mierzone w pozycji siedzącej; - niewystarczająca odpowiedź na leczenie amlodypiną przed randomizacją (określona jako ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mmHg po 8 tygodniach stosowania amlodypiny w I etapie badania). <p>Liczba pacjentów:</p> <p>N= 947 Grupa badana TELM40+AMLO10: n=315 Grupa badana TELM80+AMLO10: n=317 Grupa kontrolna AMLO10: n=315</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena odpowiedzi na leczenie (uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi ($<140/90$ mmHg); uzyskanie kontroli skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg); uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg); redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja ≥ 15 mmHg); redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja ≥ 10 mmHg); - zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych; - ocena profilu bezpieczeństwa (działania niepożądane, zdarzenia niepożądane).
<p>TEAMSTA Severe HTN (publikacja Neutel 2012)</p> <p>Badanie finansowane przez Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Germany</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane - podwójnie zaślepione - wieloośrodkowe (114) - międzynarodowe <p>Interwencja:</p> <p>Interwencja badana: lek złożony, dwuskładnikowy: telmisartan w dawce 80 mg przez 8 tygodni + amlodypina w dawce 5 mg (przez pierwsze 2</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 r.ż.; - średnie ciśnienie skurczowe ≥ 180 mmHg i rozkurczowe ≥ 95 mmHg mierzone w pozycji siedzącej; - możliwość przerwania dotychczasowej terapii nadciśnienia tętniczego bez stwierdzenia nieakceptowalnego ryzyka (według decyzji badaczy). <p>Liczba pacjentów:</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena odpowiedzi na leczenie (uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi ($<140/90$ mmHg); uzyskanie kontroli skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg); uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg); redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja ≥ 15

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>tygodnie), a następnie w dawce 10 mg.</p> <p>Interwencja kontrolna: telmisartan w dawce 80 mg przez 8 tygodni.</p> <p>Interwencja kontrolna: amlodypina w dawce 5 mg przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie w dawce 10 mg przez 6 tygodni.</p> <p>Czas obserwacji:</p> <p>I etap przesiewowy: 2 tygodnie (przed randomizacją);</p> <p>II etap: 8 tygodni (etap właściwy badania);</p>	<p>Grupa badana TELM40+AMLO10: n=421</p> <p>Grupa badana TELM80: n=217</p> <p>Grupa kontrolna AMLO10: n=220</p>	<p>mmHg); redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥ 10 mmHg);</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych; - ocena profilu bezpieczeństwa (zgony, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).
<p>TEAMSTA Diabetes (publikacja Sharma 2012)</p> <p>Badanie finansowane przez Boehringer Ingelheim Pharma GmbH</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane - podwójnie zaślepienie - wielośrodkowe (64) - międzynarodowe <p>Interwencja:</p> <p>Interwencja badana: lek złożony, dwuskładnikowy: telmisartan p.o. w dawce 80 mg + amlodypina p.o. w dawce 5 mg raz/dobę przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie telmisartan p.o. w dawce 80 mg + amlodypina p.o. w dawce 10 mg raz/dobę przez kolejne 6 tygodni;</p> <p>Interwencja kontrolna: amlodypina p.o. w dawce 5 mg przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie amlodypina p.o. w dawce 10 mg przez kolejne 6 tygodni;</p> <p>Czas obserwacji:</p> <p>I etap badania: 14-21 dni (przed randomizacją);</p> <p>II etap badania: 8 tygodni (etap właściwy badania);</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18. r.ż.; - rozpoznanie cukrzycy typu 2; - pierwotne nadciśnienie tętnicze I lub II stopnia; - średnie ciśnienie skurczowe > 150 mmHg, mierzone w pozycji siedzącej. <p>Liczba pacjentów:</p> <p>Grupa badana TELM80+AMLO10: n=352</p> <p>Grupa kontrolna AMLO10: n=354</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena odpowiedzi na leczenie (uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg oraz <130/80 mmHg); uzyskanie kontroli skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg oraz <130 mmHg); redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥ 10 mmHg oraz <130 mmHg lub redukcja o ≥ 10 mmHg); redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<80 mmHg lub redukcja o ≥ 10 mmHg); - zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych; - ocena profilu bezpieczeństwa (zgony, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).
<p>Littlejohn 2009</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane - podwójnie zaślepienie - wielośrodkowe (150) - międzynarodowe <p>Interwencja:</p> <p>Interwencja badana: terapia skojarzona – leki podawane p.o. w oddzielnych preparatach TELM (tabletki) + AMLO (kapsułki):</p> <ul style="list-style-type: none"> - TELM w dawce 20 mg + AMLO w dawce 2,5 mg raz/dobę; - TELM w dawce 20 mg + AMLO w dawce 5 mg raz/dobę; - TELM w dawce 20 mg + AMLO w dawce 10 mg raz/dobę; - TELM w dawce 40 mg + AMLO w dawce 2,5 mg raz/dobę; - TELM w dawce 40 mg + AMLO w dawce 5 mg raz/dobę; - TELM w dawce 40 mg + AMLO w dawce 10 mg raz/dobę; 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18. r.ż.; - nadciśnienie 1. lub 2. stopnia według kryteriów siódmego raportu Narodowego Komitetu ds. Wykrywania, Prewencji i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego (JNC 7, ang. <i>The Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i>), tzn. wartości wyjściowe ciśnienia rozkurczowego wynoszące ≥ 95 mmHg i ≤ 119 mmHg – w publikacji <i>Littlejohn 2009a</i> analizowano wyłącznie chorych z nadciśnieniem tętniczym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, tj. u których wartości początkowe ciśnienia rozkurczowego wynosiły ≥ 110 mmHg i ≤ 119 mmHg. <p>Liczba pacjentów:</p> <p>Grupa badana TELM40+AMLO5: n=143</p> <p>Grupa badana TELM40+AMLO10: n=129</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena odpowiedzi na leczenie (uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg); uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg); redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥ 15 mmHg); redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥ 10 mmHg); - zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych; - ocena profilu bezpieczeństwa (częstość występowania zdarzeń niepożądanych).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	- TELM w dawce 80 mg + AMLO w dawce 2,5 mg raz/dobę; - TELM w dawce 80 mg + AMLO w dawce 5 mg raz/dobę; - TELM w dawce 80 mg + AMLO w dawce 10 mg raz/dobę. Interwencja kontrolna: monoterapia lub placebo p.o.: - AMLO w dawce 2,5 mg raz/dobę; - AMLO w dawce 5 mg raz/dobę; - AMLO w dawce 10 mg raz/dobę; - TELM w dawce 20 mg raz/dobę; - TELM w dawce 40 mg raz/dobę; - TELM w dawce 80 mg raz/dobę; - PLC raz/dobę. Czas obserwacji: I etap: 7 dni + 21-28 dni = 28-35 dni (przed randomizacją); II etap: 8 tygodni (etap właściwy badania);	Grupa badana TELM80+AMLO5: n=146 Grupa badana TELM80+AMLO10: n=142 Grupa kontrolna TELM80: n=135 Grupa kontrolna AMLO10: n=129 Grupa kontrolna AMLO5: n=140	

p.o. - doustnie

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w załączniku 8.4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania (opracowanie wtórne) włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3.7 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań uwzględnionych w przedłożonej analizie klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration oraz skali Jadad (uwzględniono badania wykorzystane do porównania pośredniego: *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10*, *TEAMSTA Severe HTN* oraz *Littlejohn 2009*). Jakość odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR. Wyniki niniejszych ocen zostały przedstawione w tabelach poniżej. W przypadku badań randomizowanych przedstawiono tylko ocenę według Cochrane Collaboration zgodnie z Wytocznymi HTA 2016.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane w badaniach TEAMSTA-5, TEAMSTA-10, TEAMSTA Severe HTN, Littlejohn 2009

Oceniany element	TEAMSTA-5	TEAMSTA-10	TEAMSTA Severe HTN	Littlejohn 2009
Metoda randomizacji	nieznane	niskie	nieznane	nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	niskie	nieznane	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	nieznane	nieznane	niskie
Niekompletne dane nt efektów	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólna jakość	niskie	niskie	niskie	niskie

Według wnioskodawcy w żadnej z powyższych kategorii w analizowanych badaniach nie wskazano występowania wysokiego ryzyka błędu. W większości ocenianych elementów stwierdzono, że ryzyko błędu jest niskie lub niemożliwe do określenia. Podsumowując jakość ogólną można stwierdzić, że dla głównych badań analizy ryzyko błędu jest niskie. Spowodowane jest to zastosowaniem podwójnego zaślepienia w badaniu oraz prawidłowym przedstawieniem wyników. Z kolei ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z

selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych zostało uznane za niemożliwe do określenia w przypadku większości z badań, z uwagi na brak wystarczających informacji zawartych w analizowanych publikacjach. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny jakości badań.

Tabela 13. Ocena jakości badań wtórnych wg AMSTAR

Pytanie	Neldam 2013
1. Czy badanie zaprojektowano a priori?	TAK
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?	TAK
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?	NIE
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?	NIE
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?	NIE
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?	NIE
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?	NIE MA ZASTOSOWANIA
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?	TAK
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. publication bias)?	NIE
11. Czy uwzględniono konflikt interesów?	TAK
Podsumowanie:	5

<5 pkt – przegląd systematyczny niskiej jakości; ≥5 pkt – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości; ≥9 pkt – przegląd systematyczny wysokiej jakości

Włączone do analizy opracowanie wtórne: *Neldam 2013* z wynikiem 5 punktów w skali AMSTAR sklasyfikowano jako badanie umiarkowanej jakości. Obniżenie punktacji wynika m.in. z faktu, iż nie przeprowadzono kompleksowego przeglądu literatury, w kryteriach włączenia nie odniesiono się do statusu publikacji, nie przedstawiono listy badań włączonych i wykluczonych, a także nie oceniono jakości każdego z badań oraz ryzyka związanego z błędem badania.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- w badaniu *TEAMSTA Diabetes* zidentyfikowano rozbieżność w definicji punktu końcowego: redukcja skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem pozostałych badań, która mogła wiązać się z otrzymaniem wyników odbiegających od otrzymanych dla tego punktu końcowego w pozostałych badaniach;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w publikacjach *TEAMSTA 5 (Neldam 2011)*, *TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)* oraz *TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)* nie opisano metody randomizacji;

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań, na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie porównania bezpośredniego interwencji badanej względem wybranego komparatora, dlatego też główne wnioski oparto o wyniki porównania pośredniego badań *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10* i *TEAMSTA Severe HTN vs Littlejohn 2009*, w których wspólną referencją stanowiła monoterapia *TELM* lub *AMLO*;
- nie odnaleziono badań, w których uczestniczyli chorzy uprzednio skutecznie leczeni *TELM+AMLO* w postaci terapii skojarzonej. W badaniach *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10*, chorym w grupie kontrolnej podawano tę samą interwencję (*AMLO*), która okazała się nieskuteczna podczas wstępnego etapu badań (amlodypinę przez odpowiednio 6 i 8 tygodni w monoterapii). Ponadto, nie podano żadnej informacji, na podstawie których można było w jednoznaczny sposób stwierdzić, u jakiego odsetka chorych, jaką liczbę leków hipotensyjnych stosowano przed rozpoczęciem badania. Natomiast w badaniach *TEAMSTA Severe HTN*, *TEAMSTA Diabetes* oraz *Littlejohn 2009* chorzy nie byli wcześniej leczeni w ramach wstępnych etapów badań (otrzymywali *PLC*). Co więcej w badaniu *TEAMSTA Severe HTN* oraz *TEAMSTA Diabetes* u około 12-17% chorych nie było stosowane żadne leczenie hipotensyjne, a u około 21-25% chorych stosowane były co najmniej 3 różne leki hipotensyjne przed rozpoczęciem badania. Na podstawie informacji z badania *Littlejohn 2009* wynika, iż u 21-22% chorych nie stosowano uprzednio

zadnych leków hipotensyjnych. W badaniu TEAMSTA Protect I nie podano informacji na temat odsetka chorych uprzednio leczonych (do badania włączano zarówno chorych wcześniej leczonych, jak i nieleczonych). Biorąc pod uwagę dostępne informacje należy mieć na uwadze, iż powyższe rozbieżności dotyczące wcześniej stosowanego leczenia mogą wiązać się z możliwymi różnicami w otrzymanych wynikach między badaniami. Jednakże w przypadku gdy w badaniach porównywana jest terapia złożona z monoterapią, wcześniejsze leczenie terapią złożoną sugerowałoby, iż terapia w grupie kontrolnej nie będzie skuteczną, jako iż terapia dwulekowa stanowi kolejną linię leczenia u chorych z nadciśnieniem tętniczym;

- w badaniach przedłużonych TEAMSTA-5 follow-up i TEAMSTA-10 follow-up, część chorych otrzymywała dodatkowe terapie hipotensyjne – odpowiednio 21,1% oraz 11,0%;
- pierwszorzędnym punktem końcowym w większości z włączonych do analizy badań była ocena zmiany rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (DBP), natomiast w badaniach TEAMSTA Severe HTN oraz TEAMSTA Diabetes pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SBP);
- blisko 80% chorych w badaniu TEAMSTA-5 i Littlejohn 2009, 86% chorych w badaniu TEAMSTA Severe HTN i 99-100% chorych w badaniu TEAMSTA-10 stanowili chorzy rasy kaukaskiej, niemniej jednak warto zwrócić uwagę na fakt, iż poszczególne badania różniły się w szczególności pod względem uczestnictwa chorych rasy czarnej: około 1-2% chorych (badanie TEAMSTA-5), 7-8% chorych (badanie TEAMSTA Severe HTN), 12% chorych (TEAMSTA Diabetes), aż do około 16% chorych w badaniu Littlejohn 2009. Jak wynika z danych literaturowych (w tym w danych zawartych w ChPL Teldipin) skuteczność TELM u chorych rasy czarnej może być mniejsza (prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonej aktywności reniny w tej populacji);

Komentarz analityków Agencji:

Należy wziąć pod uwagę, iż w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego uwzględniono potencjalne różnice rasowe. Uznano, iż właściwym będzie włączanie badań przeprowadzonych na chorych z populacji jak najbardziej zbliżonych do populacji polskiej, tj. badania w których chorzy rasy kaukaskiej stanowili znaczącą większość wszystkich analizowanych osób. Wnioskodawca odniósł się jedynie do niższej skuteczności leczenia u chorych odmiany czarnej (ChPL Teldipin), nie skomentowano jednak różnic w odniesieniu do populacji azjatyckiej. Zgodnie z badaniem przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem z różnych grup etnicznych Littlejohn 2009b, największe redukcje BP (SBP/DBP) przy zastosowaniu TELM80/AMLO10 zaobserwowano wśród Azjatów (-43,2 /-28 mmHg), następnie u rasy białej (-26,2/-20 mmHg) i rasy czarnej (-21,5/-16,4 mmHg). Wskaźniki kontroli BP były podobne u rasy czarnej (61,5-83,3%) i rasy kaukaskiej (72,2-87,2%), natomiast wyższe u Azjatów (75-100%). Leczenie było dobrze tolerowane - odsetek występowania obrzęków wynosił od 5,6% do 13,0% u chorych rasy czarnej, od 0% do 16,7% u chorych rasy azjatyckiej oraz od 5,7% do 19,6% w przypadku rasy białej, w zależności od przyjmowanej dawki. Wobec tego uwzględnienie w analizie głównej badań, w których większość włączonych pacjentów stanowiła rasa kaukaska, jest zasadne.

- nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego terapii TELM+AMLO;

Komentarz analityków Agencji:

Ocena skuteczności leczenia opiera się na badaniach kontrolowanych, gdzie wskaźnik compliance jest zbliżony do 100%. Analiza skuteczności praktycznej pozwoliłaby na ocenę skuteczności związanej z rzeczywistym stosowaniem się pacjentów do zaleceń lekarskich.

- nie odnaleziono publikacji wtórnych (przeглядów systematycznych), na podstawie których możliwe było porównanie terapii złożonej TELM+AMLO względem TELM oraz AMLO podawanych w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej;
- na podstawie włączonych do analizy badań klinicznych niemożliwa była ocena jakości życia u chorych.
- średnia SBP w grupach w badaniu TEAMSTA Severe HTN wynosiła około 185 mmHg, natomiast w badaniu Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009a) – około 155 mmHg.

Komentarz analityków Agencji:

Istotnym ograniczeniem porównania pośredniego wyników badań TEAMSTA Severe HTN vs Littlejohn 2009 jest fakt, że uwzględnione grupy pacjentów różniły się pod względem wyjściowych wartości SBP, w badaniu TEAMSTA Severe HTN pacjenci mieli ciężkie nadciśnienie (średnia około 185 mmHg), natomiast w badaniu Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009a) leczeniu poddano chorych z nadciśnieniem umiarkowanym do ciężkiego (średnia około 155 mmHg).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- analiza kliniczna wnioskodawcy opiera się głównie na porównaniu pośrednim z uwagi na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię medyczną z wybranym komparatorem w analizowanej populacji;
- populacja w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego nie jest ściśle zgodna z założoną w ramach wnioskowanego wskazania. Wnioskowane wskazanie zakłada, że grupą docelową dla stosowania produktu leczniczego Teldipin są pacjenci wcześniej stosujący terapię skojarzoną TELM+AMLO, podczas gdy w badaniach uprzednio stosowano głównie amlodypinę w monoterapii;
- dodatkowa analiza skuteczności opiera się na porównaniu terapii złożonej z monoterapią, co nie jest przedmiotem niniejszego wniosku. Wykazanie wyższej skuteczności terapii złożonej nad pojedynczym preparatem nie powinno być podstawą do wnioskowania o zasadności refundacji wnioskowanej technologii.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:**

W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów w ramach analizy skuteczności. W badaniu TEAMSTA Diabetes wystąpił jeden przypadek zgonu spowodowany hipokaliemią związaną z niezdiagnozowanym wcześniej rakiem oskrzeli, przypadek nie został uznany jako zgon związany z leczeniem. Podobnie w badaniu Littlejohn 2009 stwierdzono jeden przypadek zgonu niezwiązany z leczeniem. Z kolei w badaniach Littlejohn 2009a, TEAMSTA Severe HTN nie stwierdzono przypadków śmiertelnych, natomiast w publikacjach dot. badań TEAMSTA-5 i TEAMSTA-10 nie odnieszono się do liczby zgonów.

W tabelach poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Teldipin, które oceniono na podstawie przeprowadzonego, w ramach analizy głównej, porównania pośredniego TELM+AMLO (lek złożony/FDC) względem TELM+AMLO (terapia skojarzona/FC).

➤ Odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi

Tabela 14. Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-5 i Littlejohn 2009

Podgrupa	Badanie TEAMSTA-5 (publikacja Neldam 2011)			Badanie Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009)			Wynik porównania pośredniego
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)		
Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg)^							
TELM40+AMLO5 vs AMLO5	117/270 (43,3)	67/255 (26,3)	OR=2,15 (1,48; 3,10)	83/141 (58,9)	58/137 (42,3)	OR=1,95 (1,21; 3,14)	OR=1,10 (0,60; 2,02)
			RD=0,17 (0,09; 0,25)			RD=0,17 (0,05; 0,28)	RD=0,00 (-0,14; 0,14)
TELM40+AMLO5 vs AMLO10	117/270 (43,3)	103/261 (39,5)	OR=1,17 (0,83; 1,66)	83/141 (58,9)	78/124 (62,9)	OR=0,84 (0,51; 1,38)	OR=1,39 (0,76; 2,55)
			RD=0,04 (-0,05; 0,12)			RD=-0,04 (-0,16; 0,08)	RD=0,08 (-0,07; 0,23)
TELM80+AMLO5 vs AMLO5	139/271 (51,3)	67/255 (26,3)	OR=2,95 (2,05; 4,26)	94/143 (65,7)	58/137 (42,3)	OR=2,61 (1,61; 4,24)	OR=1,13 (0,62; 2,07)
			RD=0,25 (0,17; 0,33)			RD=0,23 (0,12; 0,35)	RD=0,02 (-0,12; 0,16)

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-5</i> (publikacja <i>Neldam 2011</i>)			Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)			Wynik porównania pośredniego
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)		
TELM80+AMLO5 vs AMLO10	139/271 (51,3)	103/261(39,5)	OR=1,62 (1,15; 2,28)	94/143 (65,7)	78/124 (62,9)	OR=1,13 (0,68; 1,87)	OR=1,43 (0,78; 2,64)
			RD=0,12 (0,03; 0,20)			RD=0,03 (-0,09; 0,14)	RD=0,09 (-0,05; 0,23)
Uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg)							
TELM40+AMLO5 vs AMLO5	153/270 (56,7)	107/255 (42,0)	OR=1,81 (1,28; 2,56)	101/141 (71,6)	72/137 (52,6)	OR=2,28 (1,39; 3,75)	OR=0,79 (0,43; 1,45)
			RD=0,15 (0,06; 0,23)			RD=0,19 (0,08; 0,30)	RD=-0,04 (-0,18; 0,10)
TELM40+AMLO5 vs AMLO10	153/270 (56,7)	148/261 (56,7)	OR=1,00 (0,71; 1,41)	101/141 (71,6)	91/124 (73,4)	OR=0,92 (0,53; 1,57)	OR=1,09 (0,57; 2,07)
			RD=-0,0004 (-0,08; 0,08)			RD=-0,02 (-0,13; 0,09)	RD=0,02 (-0,12; 0,16)
TELM80+AMLO5 vs AMLO5	173/271 (63,8)	107/255 (42,0)	OR=2,44 (1,72; 3,47)	107/143 (74,8)	72/137 (52,6)	OR=2,68 (1,62; 4,45)	OR=0,91 (0,49; 1,68)
			RD=0,22 (0,14; 0,30)			RD=0,22 (0,11; 0,33)	RD=0,00 (-0,14; 0,14)
TELM80+AMLO5 vs AMLO10	173/271 (63,8)	148/261 (56,7)	OR=1,35 (0,95; 1,91)	107/143 (74,8)	91/124 (73,4)	OR=1,08 (0,62; 1,87)	OR=1,25 (0,65; 2,40)
			RD=0,07 (-0,01; 0,15)			RD=0,01 (-0,09; 0,12)	RD=0,06 (-0,07; 0,19)

^wg danych z raportu *EMA 2010* dla badania *TEAMSTA-5* – chorzy, którzy uzyskali optymalne, normalne oraz wysokie normalne ciśnienie tętnicze krwi

Tabela 15. Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-10</i> (publikacja <i>Neldam 2011a</i> oraz raport <i>EMA 2010</i>)			Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)			Wynik porównania pośredniego
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)		
Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg)^							
TELM40+AMLO10 vs AMLO10	146/306 (47,7)	113/305 (37,0)	OR=1,55 (1,12; 2,14)	93/123 (75,6)	78/124 (62,9)	OR=1,83 (1,06; 3,17)	OR=0,85 (0,45; 1,60)
			RD=0,11 (0,03; 0,18)			RD=0,13 (0,01; 0,24)	RD=-0,02 (-0,16; 0,12)
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	162/310 (52,3)*	113/305 (37,0)	OR=1,86 (1,35; 2,57)	104/136 (76,5)	78/124 (62,9)	OR=1,92 (1,12; 3,28)	OR=0,97 (0,52; 1,81)
			RD=0,15 (0,07; 0,23)			RD=0,14 (0,02; 0,25)	RD=0,01 (-0,13; 0,15)
Uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg)							
TELM40+AMLO10 vs AMLO10	195/306 (63,7)	156/305 (51,1)	OR=1,68 (1,21; 2,32)	101/123 (82,1)	91/124 (73,4)	OR=1,66 (0,91; 3,06)	OR=1,01 (0,51; 2,01)
			RD=0,13 (0,05; 0,20)			RD=0,09 (-0,02; 0,19)	RD=0,04 (-0,09; 0,17)
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	206/310	156/305	OR=1,89 (1,37; 2,62)	116/136	91/124	OR=2,10 (1,13; 3,91)	OR=0,90 (0,45; 1,81)

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-10</i> (publikacja <i>Neldam 2011a</i> oraz raport <i>EMA 2010</i>)			Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)			Wynik porównania pośredniego
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)		
	(66,5)	(51,1)	RD=0,15 (0,08; 0,23)	(85,3)	(73,4)	RD=0,12 (0,02; 0,22)	RD=0,03 (-0,10; 0,16)

^wg danych z raportu *EMA 2010* dla badania *TEAMSTA-10* – chorzy, którzy uzyskali optymalne, normalne oraz wysokie normalne ciśnienie tętnicze krwi

*wartość podana w publikacji wynosiła 63,7%, niemniej jednak przedstawiony w publikacji wykres sugeruje wartość poniżej 60%; co więcej biorąc pod uwagę wyniki uzyskania kontroli skurczowego oraz oddzielnie rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi sugerują, iż odsetek uzyskania kontroli ciśnienia krwi nie powinien przekraczać 60,3%; Przyjęto zatem dane pochodzące z raportu *EMA 2010*, wg których uzyskanie kontroli stwierdzono u 162 chorych (52,3%).

Tabela 16. Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA SEVERE* i *Littlejohn 2009a*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA SEVERE</i> (publikacja <i>Neutel 2012</i>)			Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009a</i>)			Wynik porównania pośredniego
	TELM+AMLO (FDC)	TELM/AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)	TELM/AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)		
Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg)							
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	199/395 (50,4)	73/205 (35,6)	OR=1,84 (1,30; 2,60)	77/100 (77,0)	43/83 (51,8)	OR=3,11 (1,65; 5,87)	OR=0,59 (0,29; 1,22)
			RD=0,15 (0,07; 0,23)			RD=0,25 (0,12; 0,39)	RD=-0,10 (-0,26; 0,06)
TELM80+AMLO10 vs TELM80	199/395 (50,4)	51/212 (24,1)	OR=3,21 (2,21; 4,65)	77/100 (77,0)	32/89 (36,0)	OR=5,96 (3,16; 11,26)	OR=0,54 (0,26; 1,12)
			RD=0,26 (0,19; 0,34)			RD=0,41 (0,28; 0,54)	RD=-0,15 (-0,30; 0,00)
Uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg)							
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	291/395 (73,7)	131/205 (63,9)	OR=1,58 (1,10; 2,27)	85/100 (85,0)	54/83 (65,1)	OR=3,04 (1,50; 6,19)	OR=0,52 (0,23; 1,15)
			RD=0,10 (0,02; 0,18)			RD=0,20 (0,08; 0,32)	RD=-0,10 (-0,24; 0,04)
TELM80+AMLO10 vs TELM80	291/395 (73,7)	112/212 (52,8)	OR=2,50 (1,76; 3,55)	85/100 (85,0)	44/89 (49,4)	OR=5,80 (2,91; 11,54)	OR=0,43 (0,20; 0,93)
			RD=0,21 (0,13; 0,29)			RD=0,36 (0,23; 0,48)	RD=-0,15 (-0,30; 0,00)

Analiza wnioskodawcy wykazała, że dla większości porównań nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy TELM i AMLO w postaci leku złożonego, a leczeniem skojarzonym przy zastosowaniu odrębnych preparatów w zakresie odpowiedzi na leczenie. Wyjątek stanowi porównanie TELM80+AMLO10 vs TELM80, gdzie uzyskano istotny statystycznie wynik OR, oraz wynik RD na granicy istotności statystycznej. Wyniki dotyczyły zarówno uzyskania ogólnej kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg) jak i uzyskania kontroli rozkurczowego ciśnienia krwi (<90 mmHg).

➤ Odpowiedź na leczenie na podstawie redukcji ciśnienia tętniczego krwi

Tabela 17. Porównanie pośrednie częstości występowania redukcji ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA-5* i *Littlejohn 2009*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-5</i> (publikacja <i>Neldam 2011</i>)			Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)			Wynik porównania pośredniego	
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)			
Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥15 mmHg)								
TELM40+AMLO5 vs AMLO5	187/270 (69,3)	118/255 (46,3)	OR=2,62 (1,83; 3,74)	125/141 (88,7)	100/137 (73,0)	OR=2,89 (1,52; 5,50)	OR=0,91 (0,43; 1,89)	n/d
			RD=0,23 (0,15; 0,31)			RD=0,16 (0,07; 0,25)	RD=0,07 (-0,05; 0,19)	
TELM40+AMLO5 vs AMLO10	187/270 (69,3)	166/261 (63,6)	OR=1,29 (0,90; 1,85)	125/141 (88,7)	102/124 (82,3)	OR=1,69 (0,84; 3,38)	OR=0,76 (0,35; 1,67)	n/d
			RD=0,06 (-0,02; 0,14)			RD=0,06 (-0,02; 0,15)	RD=0,00 (-0,12; 0,12)	
TELM80+AMLO5 vs AMLO5	200/271 (73,8)	118/255 (46,3)	OR=3,27 (2,27; 4,72)	120 /143 (83,9)	100/137 (73,0)	OR=1,93 (1,08; 3,46)	OR=1,69 (0,85; 3,37)	6 (4; 25)
			RD=0,28 (0,19; 0,36)			RD=0,11 (0,01; 0,20)	RD=0,17 (0,04; 0,30)	
TELM80+AMLO5 vs AMLO10	200/271 (73,8)	166/261 (63,6)	OR=1,61 (1,11; 2,33)	120/143 (83,9)	102/124 (82,3)	OR=1,13 (0,59; 2,14)	OR=1,42 (0,68; 3,00)	n/d
			RD=0,10 (0,02; 0,18)			RD=0,02 (-0,07; 0,11)	RD=0,08 (-0,04; 0,20)	
Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg)								
TELM40+AMLO5 vs AMLO5	177/270 (65,6)	116/255 (45,5)	OR=2,28 (1,60; 3,24)	114/141 (80,9)	93/137 (67,9)	OR=2,00 (1,15; 3,47)	OR=1,14 (0,59; 2,20)	n/d
			RD=0,20 (0,12; 0,28)			RD=0,13 (0,03; 0,23)	RD=0,07 (-0,06; 0,20)	
TELM40+AMLO5 vs AMLO10	177/270 (65,6)	163/261 (62,5)	OR=1,14 (0,80; 1,63)	114/141 (80,9)	106/124 (85,5)	OR=0,72 (0,37; 1,38)	OR=1,58 (0,75; 3,35)	n/d
			RD=0,03 (-0,05; 0,11)			RD=-0,05 (-0,14; 0,04)	RD=0,08 (-0,04; 0,20)	
TELM80+AMLO5 vs AMLO5	187/271 (69,0)	116/255 (45,5)	OR=2,67 (1,87; 3,81)	127/143 (88,8)	93/137 (67,9)	OR=3,76 (2,00; 7,06)	OR=0,71 (0,34; 1,46)	n/d
			RD=0,24 (0,15; 0,32)			RD=0,21 (0,12; 0,30)	RD=0,03 (-0,09; 0,15)	
TELM80+AMLO5 vs AMLO10	187/271 (69,0)	163/261 (62,5)	OR=1,34 (0,93; 1,92)	127/143 (88,8)	106/124 (85,5)	OR=1,35 (0,66; 2,77)	OR=0,99 (0,44; 2,22)	n/d
			RD=0,07 (-0,02; 0,15)			RD=0,03 (-0,05; 0,11)	RD=0,04 (-0,08; 0,16)	

Tabela 18. Porównanie pośrednie częstości występowania redukcji ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-10</i> (publikacja <i>Neldam 2011a</i>)			Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)			Wynik porównania pośredniego
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)		
Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥15 mmHg)							
TELM40+AMLO10 vs AMLO10	198/306 (64,7)	165/305 (54,1)	OR=1,56 (1,12; 2,15)	113/123 (91,9)	102/124 (82,3)	OR=2,44 (1,10; 5,39)	OR=0,64 (0,27; 1,51)

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-10</i> (publikacja <i>Neldam 2011a</i>)			Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)			Wynik porównania pośredniego
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)		
			RD=0,11 (0,03; 0,18)			RD=0,10 (0,01; 0,18)	RD=0,01 (-0,10; 0,12)
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	204/310 (65,8)	165/305 (54,1)	OR=1,63 (1,18; 2,26)	123/136 (90,4)	102/124 (82,3)	OR=2,04 (0,98; 4,25)	OR=0,82 (0,37; 1,84)
			RD=0,12 (0,04; 0,19)			RD=0,08 (-0,002; 0,17)	RD=0,04 (-0,07; 0,15)
Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg)							
TELM40+AMLO10 vs AMLO10	202/306 (66,0)	163/305 (53,4)	OR=1,69 (1,22; 2,35)	113/123 (91,9)	106/124 (85,5)	OR=1,92 (0,85; 4,34)	OR=0,88 (0,37; 2,12)
			RD=0,13 (0,05; 0,20)			RD=0,06 (-0,01; 0,14)	RD=0,07 (-0,04; 0,18)
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	213/310 (68,7)	163/305 (53,4)	OR=1,91 (1,38; 2,66)	124/136 (91,2)	106/124 (85,5)	OR=1,75 (0,81; 3,81)	OR=1,09 (0,47; 2,53)
			RD=0,15 (0,08; 0,23)			RD=0,06 (-0,02; 0,14)	RD=0,09 (-0,02; 0,20)

Tabela 19. Porównanie pośrednie częstości występowania redukcji ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA SEVERE HTN* i *Littlejohn 2009a*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA SEVERE HTN</i> (publikacja <i>Neutel 2012</i>)			Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009a</i>)			Wynik porównania pośredniego	
	TELM+AMLO (FDC)	TELM/AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)	TELM/AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)			
Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥15 mmHg)								
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	394/395 (99,7)	202/205 (98,5)	OR=5,85 (0,60; 56,61)	91/100 (91,0)	64/83 (77,1)	OR=3,00 (1,28; 7,06)	OR=1,95 (0,17; 22,12)	7 (4; 50)
			RD=0,01 (-0,01; 0,03)			RD=0,14 (0,03; 0,25)	RD=-0,13 (-0,24; -0,02)	
TELM80+AMLO10 vs TELM80	394/395 (99,7)	194/212 (91,5)	OR=36,56 (4,84; 275,85)	91/100 (91,0)	62/89 (69,7)	OR=4,40 (1,94; 10,00)	OR=8,31 (0,94; 73,61)	7 (4; 100)
			RD=0,08 (0,04; 0,12)			RD=0,21 (0,10; 0,32)	RD=-0,13 (-0,25; -0,01)	
Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg)								
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	361/395 (91,4)	172/205 (83,9)	OR=2,04 (1,22; 3,40)	93/100 (93,0)	69/83 (83,1)	OR=2,70 (1,03; 7,03)	OR=0,76 (0,25; 2,24)	n/d
			RD=0,07 (0,02; 0,13)			RD=0,10 (0,004; 0,19)	RD=-0,03 (-0,14; 0,08)	
TELM80+AMLO10 vs TELM80	361/395 (91,4)	147 /212 (69,3)	OR=4,69 (2,97; 7,41)	93/100 (93,0)	67/89 (75,3)	OR=4,36 (1,76; 10,80)	OR=1,08 (0,39; 2,97)	n/d
			RD=0,22 (0,15; 0,29)			RD=0,18 (0,07; 0,28)	RD=0,04 (-0,09; 0,17)	

Zgodnie z analizą wnioskodawcy w porównaniu pośrednim (badania *TEAMSTA-5* vs *Littlejohn 2009* oraz *TEAMSTA-10* vs *Littlejohn 2009*) stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupami TELM+AMLO (FDC) i TELM+AMLO (FC) w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła redukcja ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego i rozkurczowego) po 8 tygodniach leczenia. Jedyną zmienną statystycznie przewagę stosowania

leku złożonego nad leczeniem skojarzonym wykazano w ocenie ciśnienia rozkurczowego przy dawkowaniu TELM 80 mg i AMLO 5 mg (Tabela 17).

Z kolei biorąc pod uwagę populację chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (Tabela 19) wykazano znamienne przewagę skuteczności leków stosowanych w skojarzeniu (w oddzielnych preparatach) w zakresie odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥ 15 mmHg). Zaobserwowane istotne statystycznie różnice dotyczyły dawek TELM 80+AMLO10/AMLO5.

Wnioskodawca wskazał, iż zaobserwowane różnice istotne statystycznie mogły wynikać z różnic w wyjściowych wartościach SBP, którego średnia w grupach w badaniu TEAMSTA Severe HTN wynosiła około 185 mmHg, a w badaniu Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009a) – około 155 mmHg.

➤ Zmiana ciśnienia tętniczego krwi

Tabela 20. Porównanie pośrednie zmian rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-5 i Littlejohn 2009

Podgrupa	Badanie TEAMSTA-5 (raport EMA 2010)					Badanie Littlejohn 2009 (raport EMA 2010)					Wynik porównania pośredniego
	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		MD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		AMLO (MONO)		MD (95% CI)	MD (95% CI)
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg]											
TELM40+AMLO5 vs AMLO5	-9,4 (8,0)	251	-5,7 (7,6)	229	-3,70 (-5,10; -2,30)	-16,0 (7,6)	141	-13,0 (7,9)	137	-3,00 (-4,82; -1,18)	-0,70 (-3,00; 1,60)
TELM40+AMLO5 vs AMLO10	-9,4 (8,0)	251	-7,9 (7,0)	225	-1,50 (-2,85; -0,15)	-16,0 (7,6)	141	-16,5 (7,1)	124	0,50 (-1,27; 2,27)	-2,00 (-4,23; 0,23)
TELM80+AMLO5 vs AMLO5	-10,6 (8,0)	245	-5,7 (7,6)	229	-4,90 (-6,30; -3,50)	-17,8 (8,5)	143	-13,0 (7,9)	137	-4,80 (-6,72; -2,88)	-0,10 (-2,48; 2,28)
TELM80+AMLO5 vs AMLO10	-10,6 (8,0)	245	-7,9 (7,0)	225	-2,70 (-4,06; -1,34)	-17,8 (8,5)	143	-16,5 (7,1)	124	-1,30 (-3,17; 0,57)	-1,40 (-3,71; 0,91)

Tabela 21. Porównanie pośrednie zmian rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-10 i Littlejohn 2009

Podgrupa	Badanie TEAMSTA-10 (raport EMA 2010)					Badanie Littlejohn 2009 (raport EMA 2010)					Wynik porównania pośredniego
	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		MD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		AMLO (MONO)		MD (95% CI)	MD (95% CI)
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg]											
TELM40+AMLO10 vs AMLO10	-8,8 (7,0)	306	-6,1 (6,5)	305	-2,70 (-3,77; -1,63)	-19,6 (7,9)	123	-16,5 (7,1)	124	-3,10 (-4,97; -1,23)	0,40 (-1,75; 2,55)
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	-8,9 (6,6)	310	-6,1 (6,5)	305	-2,80 (-3,84; -1,76)	-18,6 (7,7)	136	-16,5 (7,1)	124	-2,10 (-3,90; -0,30)	-0,70 (-2,78; 1,38)

Tabela 22. Porównanie pośrednie zmian rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA SEVERE i Littlejohn 2009a

Podgrupa	Badanie TEAMSTA SEVERE (publikacja Neutel 2012)					Badanie Littlejohn 2009 (raport EMA 2010)					Wynik porównania pośredniego
	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		MD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		TELM/AMLO (MONO)		MD (95% CI)	MD (95% CI)
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg]											

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA SEVERE</i> (publikacja <i>Neutel 2012</i>)					Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (raport <i>EMA 2010</i>)					Wynik porównania pośredniego
	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		MD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		TELM/AMLO (MONO)		MD (95% CI)	MD (95% CI)
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	-18,7 (8,0)	379	-16,3 (8,1)	195	-2,40 (-3,79; -1,01)	-20,4 (7,3)	100	-17,1 (7,6)	83	-3,30 (-5,47; -1,13)	0,90 (-1,68; 3,48)
TELM80+AMLO10 vs TELM80	-18,7 (8,0)	379	-13,8 (8,0)	189	-4,90 (-6,30; -3,50)	-20,4 (7,3)	100	-13,9 (9,2)	89	-6,50 (-8,89; -4,11)	1,60 (-1,17; 4,37)

Analiza wnioskodawcy wykazała, że nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy TELM i AMLO w postaci leku złożonego a leczeniem skojarzonym w zakresie zmiany rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. W badaniach wskazuje się, że średnie zmiany względem wartości początkowych we wszystkich grupach u chorych stosujących TELM+AMLO były istotne klinicznie (zmiana o >7,5 mmHg).

W analizowanych badaniach przestrzeganie zaleconego dawkowania było wysokie i wynosiło blisko 100%, co jest typowe dla badań kontrolowanych. W badaniu TEAMSTA-5 wynosiło 98,7%, TEAMSTA-10: 99%, TEAMSTA SEVERE HTN: 97,3%, TEAMSTA Diabetes: 98,1%, Littlejohn 2009: 98,4% oraz Littlejohn 2009a >96%. W rzeczywistej praktyce klinicznej poziom compliance może być jednak niższy, co w konsekwencji może przełożyć się na niższą skuteczność leczenia.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono m.in. dane pochodzące z badań randomizowanych: TEAMSTA-5, TEAMSTA-10, TEAMSTA Severe HTN oraz TEAMSTA Diabetes. Informacje nt. częstości występowania zdarzeń niepożądanych w tych badaniach (dla ramienia TELM+AMLO) przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem po 8 tyg. obserwacji

Badanie (publikacja)	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)	
		n (%)	N
TEAMSTA-5 (Neldam 2011)	TELM40+AMLO5	22 (7,9)	277
TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)	TELM40+AMLO10	25 (7,9)	315
TEAMSTA-5 (Neldam 2011)	TELM80+AMLO5	24 (8,7)	277
TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)	TELM80+AMLO10	31 (9,8)	317
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)		69 (19,6)	352
TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)		53 (12,6)	421
	TELM80+AMLO10	53 (12,6)	421

W grupach otrzymujących lek złożony zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem występowały z częstością <10%, natomiast częściej (do 20%) występowały u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 oraz z ciężkim nadciśnieniem tętniczym.

Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem po 8 tyg. obserwacji

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)	
			n (%)	N
	TELM40+AMLO5		98 (35,4)	277

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		
			n (%)	N	
TEAMSTA-5 (Neldam 2011)	TELM40+AMLO5	Zdarzenia niepożądane ogółem	98 (35,4)	277	
TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)	TELM40+AMLO10		55 (17,5)	315	
TEAMSTA-5 (Neldam 2011)	TELM80+AMLO5		93 (33,6)	277	
	TELM80+AMLO5		93 (33,6)	277	
TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)	TELM80+AMLO10		68 (21,5)	317	
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)			147 (41,8)	352	
TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)			TELM80+AMLO10	138 (32,8)	421
				138 (32,8)	421
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	TELM40+AMLO5		O łagodnym nasileniu	69 (24,9)	277
	TELM80+AMLO5			61 (22,0)	277
	TELM40+AMLO5	O umiarkowanym nasileniu	26 (9,4)	277	
	TELM80+AMLO5		31 (11,2)	277	
	TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)	TELM80+AMLO10	O ciężkim nasileniu	3 (1,1)	277
				1 (0,4)	277
TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)	TELM80+AMLO10	4 (1,1)		352	
TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)	TELM80+AMLO10	8 (1,9)	421		
		8 (1,9)	421		

W grupach otrzymujących lek złożony zdarzenia niepożądane ogółem występowały z częstością około 18-42%. Większość ze zdarzeń miała charakter łagodny (<25%), z kolei zdarzenia o ciężkim nasileniu występowały ogółem u <2% badanych. Zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych otrzymujących leczenie złożone z wykorzystaniem wyższych dawek TELM+AMLO oraz u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 oraz z ciężkim nadciśnieniem tętniczym.

Ciężkie zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe występujące z częstością <1% zostały zaraportowane w badaniu *TEAMSTA Severe HTN*, gdzie odnotowano trzy przypadki związane z leczeniem: udar niedokrwienny mózgu, blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, przemijający atak niedokrwienny oraz w badaniu *TEAMSTA Diabetes*, gdzie występowały niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego.

W badaniach *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10* u pacjentów nie zaobserwowano istotnych klinicznych zmian w EKG, częstości pulsu oraz w parametrach laboratoryjnych. Podobnie w badaniu *Littlejohn 2009* dotyczącym pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną.

➤ Porównanie pośrednie

Tabela 25. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (obrzęk obwodowy) po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA-5* i *Littlejohn 2009*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-5</i> (publikacja <i>Neldam 2011</i>)			Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)			Wynik porównania pośredniego
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)		
Obrzęk obwodowy							
TELM40+AMLO10 vs AMLO10	14/277 (5,1)	75/276 (27,2) [^]	OR=0,14 (0,08; 0,26)	2/143* (1,4)	23/129 (17,8)	OR=0,07 (0,02; 0,28)	OR=2,00 (0,47; 8,48)

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-5</i> (publikacja <i>Neldam 2011</i>)			Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)			Wynik porównania pośredniego
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)		
			RD=-0,22 (-0,28; -0,16)			RD=-0,16 (-0,23; -0,10)	RD=-0,06 (-0,15; 0,03)
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	10/277 (3,6)	75/276 (27,2)^	OR=0,10 (0,05; 0,20)	3/143* (2,1)	23/129 (17,8)	OR=0,10 (0,03; 0,33)	OR=1,00 (0,25; 3,99)
			RD=-0,24 (-0,29; -0,18)			RD=-0,16 (-0,23; -0,09)	RD=-0,08 (-0,17; 0,01)

*ze względu na brak przedstawionej wartości N w publikacji *Littlejohn 2009*, przyjęto liczebność chorych ze strony *clinicaltrials.gov*

^wg danych podanych w tekście publikacji, podano n=77 chorych – natomiast zarówno na wykresie w publikacji, jak i w raporcie EMA 2010 podano wartość 75 (27,2%); nie zidentyfikowano przyczyny rozbieżności

Tabela 26. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (obrzęk obwodowy) po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-10</i> (publikacja <i>Neldam 2011a</i>)			Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)			Wynik porównania pośredniego	
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)	AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)			
Obrzęk obwodowy								
TELM40+AMLO10 vs AMLO10	21/315 (6,7)	22/315 (7,0)	OR=0,95 (0,51; 1,77)	8/129** (6,2)*	23/129 (17,8)	0,30 (0,13; 0,71)	OR=3,17 (1,11; 9,07)	8 (5; 33)
			RD=-0,0032 (-0,04; 0,04)			-0,12 (-0,19; -0,04)		
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	27/317 (8,5)	22/315 (7,0)	OR=1,24 (0,69; 2,23)	16/142** (11,3)	23/129 (17,8)	OR=0,59 (0,29; 1,16)	OR=2,10 (0,85; 5,21)	n/d
			RD=0,02 (-0,03; 0,06)			RD=-0,07 (-0,15; 0,02)		

*uwzględniono odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie z publikacji *Littlejohn 2009*, natomiast według informacji zawartych na stronie *clinicaltrials.gov* zdarzenie to wystąpiło u 7 (5,4%) chorych – nieznana jest przyczyna rozbieżności wyników;

**ze względu na brak przedstawionej wartości N w publikacji nadrzędnej, przyjęto liczebność chorych ze strony *clinicaltrials.gov*.

Tabela 27. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA SEVERE* i *Littlejohn 2009a*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA SEVERE</i> (publikacja <i>Neutel 2012</i>)			Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009a</i>)			Wynik porównania pośredniego
	TELM+AMLO (FDC)	TELM/AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)	TELM/AMLO (MONO)	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)	n/N (%)		
Obrzęk obwodowy							
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	55/421 (13,1)	33/220 (15,0)	OR=0,85 (0,53; 1,36)	10/105 (9,5)	15/87 (17,2)	OR=0,51 (0,21; 1,19)	OR=1,67 (0,62; 4,47)
			RD=-0,02 (-0,08; 0,04)			RD=-0,08 (-0,17; 0,02)	RD=0,06 (-0,05; 0,17)
TELM80+AMLO10 vs TELM80	55/421 (13,1)	8/217 (3,7)	OR=3,93 (1,83; 8,40)	10/105 (9,5)	1/92 (1,1)	OR=9,58 (1,20; 76,34)	OR=0,41 (0,04; 3,75)
			RD=0,09 (0,05; 0,13)			RD=0,08 (0,02; 0,14)	RD=0,01 (-0,06; 0,08)

Porównanie pośrednie wykonano w odniesieniu do częstości występowania obrzęku obwodowego. Jest to jedno z najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w analizowanej populacji. W tym zakresie wykazano brak

znamiennych różnic pomiędzy TELM+AMLO w postaci leku złożonego względem TELM+AMLO w formie terapii skojarzonej (preparaty oddzielne).

Istotny statystycznie wynik na niekorzyść leczenia preparatem złożonym uzyskano w przypadku TELM w dawce 40 mg i AMLO 10 mg na podstawie porównania badań *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009*. Jak wskazał wnioskodawca różnica ta mogła wynikać z rozbieżności, które stwierdzono w grupach stanowiących wspólną referencję (AMLO), przy zbliżonym odsetku w grupach badanych TELM+AMLO.

➤ Długookresowa ocena bezpieczeństwa

Długookresową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badań *TEAMSTA-5 follow-up*, oraz *TEAMSTA-10 follow-up*, gdzie obserwacja trwała 34-tygodnie.

Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Badanie (publikacja)	Obserwacja	Punkt końcowy	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
<i>TEAMSTA-5 follow-up</i> (Neldam 2012)	34 tyg.	Ogółem	TELM40+AMLO5	51 (5,2)	976
			TELM80+AMLO5	30 (7,6)	397
<i>TEAMSTA-10 follow-up</i> (Neldam 2012)			TELM40+AMLO10	28 (3,3)	838
			TELM80+AMLO10	38 (6,2)	611
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
<i>TEAMSTA-5 follow-up</i> (Neldam 2012)	34 tyg.	Ogółem	TELM40+AMLO5	0 (0,0)	976
			TELM80+AMLO5	1 (0,3)	397
<i>TEAMSTA-10 follow-up</i> (Neldam 2012)			TELM40+AMLO10	0 (0,0)	838
			TELM80+AMLO10	0 (0,0)	611
<i>TEAMSTA-5 follow-up</i> (Neldam 2012)		Obniżone napięcie mięśniowe	TELM80+AMLO5	1 (0,3)	397

Występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zaraportowano u mniej niż 10% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane jakim jest obniżone napięcie mięśniowe zaraportowano u jednego u chorego leczonego TELM80+AMLO5.

Tabela 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Badanie (publikacja)	Obserwacja	Punkt końcowy	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
<i>TEAMSTA-5 follow-up</i> (Neldam 2012)	34 tyg.	Obrzęk obwodowy	TELM40+AMLO5	23 (2,4)	976
			TELM80+AMLO5	11 (2,8)	397
<i>TEAMSTA-10 follow-up</i> (Neldam 2012)			TELM40+AMLO10	16 (1,9)*	838
			TELM80+AMLO10	24 (3,9)*	611
<i>TEAMSTA-5 follow-up</i> (Neldam 2012)		Niedociśnienie ortostatyczne	TELM40+AMLO5	2 (0,2)	976
			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	397
<i>TEAMSTA-10 follow-up</i> (Neldam 2012)			TELM40+AMLO10	0 (0,0)	838
		TELM80+AMLO10	0 (0,0)	611	
<i>TEAMSTA-5 follow-up</i> (Neldam 2012)		Omdlenie	TELM40+ALO5	0 (0,0)	976
			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	397
<i>TEAMSTA-10 follow-up</i> (Neldam 2012)			TELM40+AMLO10	0 (0,0)	838
			TELM80+AMLO10	0 (0,0)	611
			TELM40+AMLO5	0 (0,0)	976

Badanie (publikacja)	Obserwacja	Punkt końcowy	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)	
				n (%)	N
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>		Zawroty głowy (ang. dizziness)	TELM80+AMLO5	6 (1,5)	397
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM40+AMLO10	0 (0,0)	838
			TELM80+AMLO10	0 (0,0)	611

*u 1 (0,1%) chorego z podgrupy TELM40+AMLO10 oraz 2 (0,3%) chorych z podgrupy TELM80+AMLO10 obrzęk obwodowy był przyczyną przerwania udziału w badaniu

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należał obrzęk obwodowy z częstością występowania 2-4%. W badaniach zaraportowano niedociśnienie ortostatyczne u 0,2% chorych w grupie TELM40+AMLO5 oraz zawroty głowy u 1,5% chorych w grupie TELM80+AMLO5. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Obserwacja	Punkt końcowy	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>	34 tyg.	Ogółem	TELM40+AMLO5	381 (39,0)	976
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM80+AMLO5	201 (50,6)	397
			TELM40+AMLO10	102 (12,2)	838
			TELM80+AMLO10	157 (25,7)	611
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>		O ciężkim nasileniu	TELM40+AMLO5	17 (1,7)	976
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM80+AMLO5	9 (2,3)	397
			TELM40+AMLO10	5 (0,6)	838
			TELM80+AMLO10	6 (1,0)	611
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>		Ciężkie zdarzenia niepożądane	TELM40+AMLO5	22 (2,3)	976
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM80+AMLO5	6 (1,5)	397
			TELM40+AMLO10	4 (0,5)	838
			TELM80+AMLO10	13 (2,1)	611

Występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem zaraportowano u 39,0% chorych stosujących TELM40 i AMLO5 oraz u 50,6% chorych stosujących TELM80 i AMLO5. W przypadku TELM40 i AMLO10 oraz TELM80 i AMLO10 odsetki te wynosiły odpowiednio 12,2% i 25,7%. Ciężkie zdarzenia niepożądane w analizowanych grupach odnotowano na poziomie od 0,5 do 2,3%. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 31. Utrata chorych z badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Podgrupa	Utrata chorych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	N
		n (%)	
<i>TEAMSTA-5</i>	TELM40+AMLO5	3 (1,1%)	277
	TELM80+AMLO5	4 (1,4%)	
<i>TEAMSTA-10</i>	TELM40+AMLO10	10 (3,2 %)	315
	TELM80+AMLO10	5 (1,6 %)	317
<i>TEAMSTA SEVERE HTN</i>	TELM80+AMLO10	9 (2,1 %)	421
<i>TEAMSTA Diabetes</i>	TELM40+AMLO10	11 (1,6 %)	352
<i>Littlejohn 2009</i>	TELM40+AMLO5	1 (0,7 %)	143
	TELM80+AMLO5	5 (3,4 %)	146
	TELM40+AMLO10	6 (4,7 %)	129

Badanie	Podgrupa	Utrata chorych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	N
		n (%)	
	TELM80+AMLO10	8 (5,6 %)	142

Jak zestawiono w powyższej tabeli, w analizowanych badaniach, utrata chorych spowodowana wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach nie była wysoka i wynosiła mniej niż 5%.

Badanie NCT00618774

W ramach oceny długookresowego profilu bezpieczeństwa w analizie wnioskodawcy uwzględniono również wyniki z niepublikowanego badania *NCT00618774*, gdzie całkowity okres obserwacji wynosił 56 tygodni. W badaniu oceniano 2 schematy dawkowania leku: TELM40+AMLO5 (FDC) oraz TELM80+AMLO5 (FDC). W badaniu nie stwierdzono żadnych zgonów u chorych. Natomiast działania niepożądane odnotowano ogółem u mniej niż 10% osób. U chorych leczonych TELM40+AMLO5 oraz TELM80+AMLO5 działania niepożądane wystąpiły odpowiednio u 1,9-5,2% i 4,2-7,6% chorych, a w grupach TELM40+AMLO10 oraz TELM80+AMLO10 odpowiednio u 3,3% i 6,2% chorych. Szczegółowy opis badania znajduje się w rozdziale 3.15 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania kontrolnego, przeprowadzonego przez analityków Agencji nie odnaleziono dodatkowych, nieuwzględnionych w raporcie wnioskodawcy, badań dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Teldipin.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy obejmuje dane pochodzące z badań randomizowanych: TEAMSTA-5, TEAMSTA-10, TEAMSTA Severe HTN oraz TEAMSTA Diabetes, na podstawie których wykonano porównanie wszystkich wnioskowanych połączeń dawkowania TELM (40 lub 80 mg) oraz AMLO (5 lub 10 mg) względem AMLO 5 mg, AMLO 10 mg lub TELM 80 mg.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza częstości zdarzeń niepożądanych, na podstawie ww. badań, w populacji chorych leczonych TELM i AMLO (FDC) wykazała, że najczęściej raportowano zaburzenia w obrębie metabolizmu i odżywiania: obrzęk obwodowy oraz zaburzenia układu nerwowego: zawroty i ból głowy. Większość ze zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Zestawienie tabelaryczne poszczególnych wyników, włączonych do analizy bezpieczeństwa badań, dotyczących porównania z monoterapią znajdują się w rozdziale 3.13 analizy klinicznej wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Teldipin (data ostatniej aktualizacji: lipiec 2017 r.)

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających amlodypinę/telmisartan zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Amlodypina

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należy: obrzęk. Z kolei często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: senność, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy, duszność, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, zmęczenie oraz astenia.

Telmisartan

W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z nadciśnieniem, całkowita częstość występowania działań niepożądanych podczas podawania telmisartanu była zazwyczaj porównywalna z grupą placebo (41,4% vs 43,9%).

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku to reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy (mogą wystąpić rzadko, $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) oraz ostra niewydolność nerek.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie bazy ADRReports

Poniżej przedstawiono zawarte w AW zestawienie zaraportowanych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports).

Tabela 32. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków – dane dla telmisartanu i amlodypiny (dane zbierane do stycznia 2018 r.)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	16	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (3), sepsa (3), zapalenie płuc (3)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	6	n/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	14	Niedokrwistość (5), eozynofilia (3)
Zaburzenia układu immunologicznego	5	Nadwrażliwość (2)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	24	Hiperkaliemia (9), hiponatremia (5), odwodnienie (4)
Zaburzenia psychiczne	24	Stan splątania (6), bezsenność (4), próba samobójcza (3)
Zaburzenia układu nerwowego	73	Zawroty głowy (ang. dizziness) (20), ból głowy (15), omdlenie (10), utrata świadomości (7)
Zaburzenia w obrębie oka	4	Niewyraźne widzenie (2)
Zaburzenia ucha i błędnika	9	Zawroty głowy (ang. vertigo) (4)
Zaburzenia serca	38	Niewydolność serca (6), migotanie przedsionków (6), tachykardia (5), palpacje (4), zawał mięśnia sercowego (4), dusznica bolesna (4)
Zaburzenia naczyniowe	38	Niedociśnienie (12), przełom nadciśnieniowy (8), nadciśnienie (7), wstrząs (7)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	42	Śródmiąższowa choroba płuc (11), duszność (11), zachyłkowe zapalenie płuc (4)
Zaburzenia żołądka i jelit	39	Wymioty (7), nudności (4), biegunka (4), dysfagia (3), suchość w ustach (3)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	11	Zaburzenia czynności wątroby (6), żółtaczką (3), uszkodzenie wątroby spowodowane przez leki (2)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	36	Wysypka (5), obrzęk naczynioruchowy (4), rumień (4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	22	Rabdomioliza (6), ból pleców (4), ból szyi (3), ból kończyn (3), sztywność mięśniowo-szkieletowa (3)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	18	Ostre uszkodzenie nerek (7), niewydolność nerek (5)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2	n/d
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	4	Aplazja (2)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	72	Obrzęk obwodowy (14), zmęczenie (11), nieskuteczność leku (6), gorączka (6), obrzęk (5), ból w klatce piersiowej (5)
Badania diagnostyczne	53	Wzrost ciśnienia krwi (10), spadek ciśnienia krwi (8), wzrost stężenia potasu we krwi (4), wzrost stężenia kinazy fosfokreatynowej we krwi (4), spadek liczby płytek krwi (4)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	28	Przedawkowanie (7), upadek (6), podanie niewłaściwej dawki leku (4)
Procedury medyczne i chirurgiczne	2	n/d

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia*
Uwarunkowania społeczne	1	n/d
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. product issues)	2	n/d
Ogółem		583

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Teldipin, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie pod kątem odnalezienia alertów i komunikatów dotyczących wnioskowanej technologii m.in. na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA).

Przedstawiono następujące ostrzeżenia dotyczące stosowania telmisartanu i amlodypiny (szczegółowe zestawienie danych zawarto w rozdziale 3.18 AKL), odnalezione na stronach:

FDA:

- Przegląd danych z 2011 roku (metaanaliza typu trial-level 31 badań) dotyczący oceny ryzyka wystąpienia nowotworów u chorych leczonych ARB wykazał, że nie ma związku między stosowaniem leków z grupy ARB a ryzykiem rozwoju nowotworów (*proces ten został podjęty po opublikowaniu metaanalizy 5 badań RCT, w których obserwowano istotnie statystycznie zwiększone ryzyko występowania nowotworów u chorych leczonych ARB w porównaniu do chorych niestosujących tych leków*).
- Komunikat z 2018 roku, gdzie zamieszczono informację dotyczące ostrzeżeń oraz środków ostrożności, które należy zachować podczas stosowania leku złożonego Teldipin:
 - należy unikać stosowania leku w ciąży;
 - przed rozpoczęciem leczenia należy wyrównać niedobory wynikające ze stosowania diety z małą ilością soli. Należy monitorować występowanie objawów niedociśnienia tętniczego. Możliwe jest wystąpienie objawowego niedociśnienia tętniczego, szczególnie u chorych z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej;
 - u chorych z ciężką niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby należy stopniowo zwiększać dawkę;
 - chorych z niewydolnością serca należy monitorować pod kątem pogorszenia objawów;
 - należy unikać równoczesnego stosowania z ACE-I;
 - po rozpoczęciu terapii lekiem złożonym lub zwiększeniu jego dawki może wystąpić ostry zawał mięśnia sercowego lub pogorszenie duszniczy bolesnej, szczególnie u chorych z ciężkim zwężeniem tętnic wieńcowych.

W badaniach kontrolowanych z placebo do najczęstszych przyczyn przerwania leczenia lekiem złożonym zawierającym telmisartan z amlodypiną, należały: obrzęki obwodowe, zawroty głowy oraz niedociśnienie. W wyniku każdego z tych działań niepożądanych terapię przerwało ≤0,5% chorych. Do działań niepożądanych, które wystąpiły o ≥2% częściej u chorych leczonych lekiem dwuskładnikowym w porównaniu z placebo należały: obrzęki obwodowe (4,8% vs 0%), zawroty głowy (3,0% vs 2,2%) oraz ból pleców (2,2% vs 0%).

EMA:

- W dokumencie *Assessment report* wydanym w 2010 roku dla leku Twynsta stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku złożonego oceniono jako korzystny.
- W dokumencie *PRAC*, wydanym w 2017 roku rozważano umieszczenie w ChPL Teldipin łącznie jako potencjalnego zdarzenia niepożądanego. Przyczyną były zgłoszone przypadki łuszczycy lub zaostrzenia łuszczycy we Francji (819 przypadków otrzymanych z systemu EudraVigilance). Po przeanalizowaniu dostępnych danych pochodzących z opisów przypadków oraz literatury, przy uwzględnieniu ekspozycji chorych, PRAC ustalił, że nie ma wystarczających podstaw do stwierdzenia związku przyczynowo skutkowego między stosowaniem telmisartanu a wystąpieniem łuszczycy lub jej zaostrzeniem. W związku z tym PRAC zalecił dalsze monitorowanie produktów leczniczych zawierających telmisartan pod kątem występowania tego typu zdarzeń w ramach rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem.

W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii na stronach URPL i MHRA.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku Teldipin (lek złożony: telmisartan+amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u chorych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Analiza główna obejmowała porównanie pośrednie TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC), wykonane na podstawie badań: *TEAMSTA-5* i *Littlejohn 2009* (wspólną referencję stanowiła AMLO5 lub AMLO10), *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009* (wspólną referencję stanowiła AMLO10), *TEAMSTA Severe HTN* i *Littlejohn 2009* (wspólną referencję stanowiła AMLO10 lub TELM80).

W porównaniu pośrednim oceniono skuteczność wnioskowanej technologii względem punktów końcowych takich jak: odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi, odpowiedź na leczenie na podstawie redukcji ciśnienia tętniczego krwi, zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi. Przeprowadzone porównania w przeważającej części nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ww. punktów końcowych. Brak różnic odnotowano nie tylko w populacji ogólnej, ale również w subpopulacjach z ciężkim nadciśnieniem oraz z cukrzycą. Istotność statystyczną uzyskano jedynie dla kilku wyników z ocenianych porównań (wyniki w zakresie kontroli i redukcji ciśnienia tętniczego krwi dla dawki TELM 80+AMLO10/AMLO5, w tym dwa na korzyść oraz dwa na niekorzyść terapii FDC). Zarówno w badaniach dotyczących terapii preparatem złożonym (FDC) jak i terapii skojarzonej (FC) uzyskiwano kontrolę ciśnienia tętniczego

Należy jednak zwrócić uwagę, że pomimo wykazania w porównaniu pośrednim braku statystycznych różnic między preparatem złożonym a terapią skojarzoną, w badaniach dotyczących preparatu złożonego oraz w badaniach dotyczących terapii skojarzonej wartości numeryczne uzyskanych wyników nie były zbliżone. W badaniu *Littlejohn 2009* w obu ramionach (TEL/AML FDC i AML) odsetki pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę ciśnienia tętniczego są wyższe niż w odpowiednich ramionach *TEAMSTA-5* oraz *TEAMSTA-10*. Analogicznie jest w przypadku zmian rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych. Rozbieżności te mogą wynikać z różnic w charakterystyce włączonych do badań pacjentów - ich wyjściowych parametrów ciśnienia tętniczego krwi, jak również uprzednio stosowanych terapii hipotensyjnych (w badaniu *Littlejohn 2009* ok. 40% pacjentów stosowało wcześniej ≥ 2 leki). Wiąże się to bezpośrednio z ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy, ponieważ odnalezione badania nie odpowiadają w pełni precyzyjnie populacji wnioskowanej. Pacjenci włączeni do badań uprzednio stosowali głównie amlodypinę w monoterapii, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy zmiany terapii skojarzonej TELM+AMLO na lek złożony w tych samych dawkach gdy ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane. Takie dane jednak nie są dostępne (brak badań obejmujących taką populację). Do istotnych ograniczeń przedłożonej analizy zalicza się również brak badań na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie porównania bezpośredniego interwencji badanej względem wybranego komparatora, dlatego też konieczne jest wnioskowanie w oparciu o wyniki porównania pośredniego badań *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10* i *TEAMSTA Severe HTN* vs *Littlejohn 2009*, w których wspólną referencję stanowiła monoterapia TELM lub AMLO.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa (porównanie pośrednie w odniesieniu do częstości występowania obrzęku obwodowego) nie wykazała znamiennych różnic pomiędzy TELM+AMLO w postaci leku złożonego względem TELM+AMLO w formie terapii skojarzonej (preparaty oddzielne), za wyjątkiem porównania TELM w dawce 40 mg i AMLO 10 mg (badania *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009*), gdzie wykazano przewagę leczenia skojarzonego. Jak wskazał wnioskodawca różnica ta mogła wynikać z rozbieżności, które stwierdzono w grupach stanowiących wspólną referencję (AMLO), przy zbliżonym odsetku w grupach badanych TELM+AMLO.

W ramach analizy bezpieczeństwa w niniejszej AWA uwzględniono ponadto wyniki otwartych, jednoramiennych badań długookresowych *TEAMSTA-5* follow-up, *TEAMSTA-10* follow-up. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 39,0% chorych stosujących TELM40 i AMLO5 (preparat złożony) oraz u 50,6% chorych stosujących TELM80 i AMLO5 (preparat złożony).

W zakresie opracowań wtórnych włączono jedną publikację *Neldam 2013* dotyczącą porównania zastosowania telmisartanu i amlodypiny względem monoterapii tymi lekami u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Stwierdzono, iż u chorych istnieje możliwość osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego, przy zastosowaniu terapii dwulekowej w postaci leku złożonego (AMLO i TELM) po niepowodzeniu leczenia każdym z tych leków w oddzielnie.

W przedłożonej analizie wnioskodawca wskazuje, że główną zaletą terapii lekiem dwuskładnikowym jest zwiększenie stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich przez chorych (*ang. compliance*). Przyjmowanie jednego złożonego leku zamiast dwóch oddzielnych preparatów prowadzi do uproszczenia schematu leczenia i większej łatwości w stosowaniu się pacjentów do zaleceń lekarskich. Jak wskazano w raporcie o nieprzestrzeganiu zaleceń terapeutycznych przez polskich pacjentów (*Kardas 2010*) *wielu chorych przerywa lub modyfikuje zalecaną terapię farmakologiczną (najczęściej zmienia dobową liczbę i wielkość dawek leku)*. Zgodnie z badaniem ACCOMPLISH (*Widecka 2008*) zastosowanie jednej tabletki preparatu złożonego spowodowało dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego u 50% chorych, natomiast wśród stosujących terapię kilkulekową (w tym inhibitorami ACE, antagonistami wapnia i diuretykami tiazydowymi) zadawalające wartości ciśnienia tętniczego występowały u 37,2% pacjentów. Świadczy to o korzyściach ze stosowania leku złożonego zamiast terapii skojarzonej, głównie poprzez zwiększenie odsetka chorych przestrzegających zaleceń lekarskich a co za tym idzie skuteczności leczenia. Korzyści związane z formą preparatu hipotensyjnego złożonego (SPC) wskazano również w polskich wytycznych PTN/PTK z 2017 roku.

W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy przestrzeganie zaleconego dawkowania było wysokie i wynosiło blisko 100%, co jest typowe dla badań kontrolowanych. W rzeczywistej praktyce klinicznej poziom compliance może być jednak niższy, co w konsekwencji może przełożyć się na niższą skuteczność leczenia. Zgodnie z wytycznymi PTN/PTK z 2017: *największa przewaga leków złożonych nad klasyczną terapią skojarzoną osobnymi lekami, czyli poprawa stosowania się do zaleceń lekarskich mogąca przełożyć się na wzrost skuteczności leczenia, z natury rzeczy nie poddaje się ocenie w rzetelnie wykonywanych klasycznych badaniach EBM, które zakładają kontrolę stosowania się pacjentów do zaleceń, a tym samym sztucznie ją podnoszą. Wady tej paradoksalnie są pozbawione mniej cenione badania retrospektywne*.

W kontekście tych informacji ważnym ograniczeniem niniejszej AKL jest brak badań odnoszących się do skuteczności praktycznej analizowanej technologii.

W przypadku analizowanego problemu decyzyjnego często poruszaną w piśmiennictwie kwestią jest stosowanie zasad chronoterapii, polegające na dostosowaniu stężenia i siły działania leku w czasie do okołodobowych rytmów biologicznych zjawisk, na które ten lek ma działać. Metody te mogą polegać m.in. na modyfikacji czasu podania leku w ciągu doby (Tykarski 2006).

Zarówno amlodypina jak i telmisartan należą do leków hipotensyjnych zapewniających 24-godzinną kontrolę ciśnienia dzięki właściwościom farmakokinetycznym samej substancji czynnej (Tykarski 2006, PTN/PTK 2017). Zatem konieczność podania ich o tej samej porze dnia ze względu na formułę preparatu złożonego prawdopodobnie nie będzie wpływać na skuteczność leczenia. Sama pora podania leku może natomiast mieć znaczenie w przypadku zaburzeń dobowego rytmu ciśnienia. O ile u pacjentów z prawidłowym dobowym rytmem ciśnienia (*dipper*) optymalną porą dawkowania długodziałających leków są godziny poranne, a jako przykład takich leków podaje się m.in. amlodypinę i telmisartan (Tykarski 2006), to u pacjentów *non-dipper* (brak nocnego spadku ciśnienia) właściwsze zdaje się wieczorne podawanie leków (PTNT 2015).

Według przeglądu systematyczny Cochrane - Zhao 2011 dla następujących grup leków stosowanych w monoterpii nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w dobowym ciśnieniu skurczowym (24 SBP) i dobowym ciśnieniu rozkurczowym (24 DBP) dla porównania wieczorne vs poranne podanie leku: beta-blokery, ACEI, ARB (w tym telmisartan) i CCB (w tym amlodypina), różnice te wykazano natomiast w przypadku alfa-blokerów i diuretyków.

W przypadku leczenia skojarzonego TELM/AMLO pora podania leku prawdopodobnie nie ma znaczenia dla skutecznego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Wskazują na to wyniki badań RCT przeprowadzonych na populacji azjatyckiej Peng 2013 i Takeya 2012. W badaniu Peng 2013 pacjenci z nadciśnieniem tętniczym stosowali terapię skojarzoną TELM/AMLO wg czterech schematów: A: obydwa leki rano, B: obydwa leki wieczorem, C: TELM rano i AMLO wieczorem, D: AMLO rano i TELM wieczorem. Niezależnie od pory podawania leku, w każdej grupie uzyskano statystycznie istotną redukcję ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wyjściowych. Także nocny spadek ciśnienia i różnice w dystrybucji leków występujące między pacjentami *dipper* (nocny spadek ciśnienia), *non-dipper* (brak nocnego spadku ciśnienia), *extreme-dipper* (nadmierny spadek ciśnienia w nocy) oraz *reverse dipper* (wyższe ciśnienie w nocy niż w dzień) były porównywalne między grupami. Podobne wyniki otrzymano w badaniu Takeya 2012 dla porównania między grupami pacjentów stosujących preparat złożony TELM40/AMLO5 rano i wieczorem. Podstawowym ograniczeniem powyższych dowodów naukowych jest fakt, że ich wyniki dostępne są tylko w postaci abstraktów (Peng 2013 – publikacja pełnotekstowa w języku chińskim, Takeya 2012 - abstrakt konferencyjny) oraz to, że dotyczą populacji azjatyckiej, niemniej jednak powtarzalność wniosków płynących z tych badań pozwala przypuszczać, że leczenie skojarzone/złożone TELM/AMLO jest skuteczne niezależnie od pory podania leku.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności leczenia produktem leczniczym Teldipin (telmisartan+amlodypina) stosowanym w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych w aptece na receptę.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA) oraz dodatkowo analiza konsekwencji kosztów (CCA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię Teldipin (lek złożony: telmisartan+amlodypina) porównano z telmisartanem oraz amlodypiną podawanymi w takich samych dawkach co produkt złożony w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 365-dniowy horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Ze względu na roczny horyzont czasowy CMA nie dyskontowano efektów i kosztów.

Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model został przygotowany w postaci skoroszytu programu MS Excel. Porównanie terapii złożonej telmisartan+amlodypina z terapią skojarzoną, tj. telmisartan oraz amlodypina, wykonano za pomocą modelu opracowanego *de novo*. W modelu uwzględniono wyłącznie koszty leków, gdyż stanowią one całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę skuteczności i bezpieczeństwa dla leku Teldipin w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u chorych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Analiza opierała się na porównaniu pośrednim terapii złożonej TELM+AMLO względem terapii skojarzonej TELM+AMLO. Porównanie to zostało przeprowadzone na podstawie badań: *TEAMSTA-5* i *Littlejohn 2009*, *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009* oraz *TEAMSTA Severe HTN* i *Littlejohn 2009*. Głównymi ocenianymi punktami końcowymi były: odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi, odpowiedź na leczenie na podstawie redukcji ciśnienia tętniczego krwi oraz zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi. Przeprowadzone porównania nie wykazały istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, w związku z czym wybór analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej jest uzasadniony.

Uwzględnione koszty

W CMA uwzględniono wyłącznie koszty leków.

Koszt leku Teldipin

Cenę hurtową produktu leczniczego Teldipin obliczono na podstawie zaproponowanej przez producenta (KRKA Polska Sp. z o.o.) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Cenę detaliczną preparatu obliczono uwzględniając marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji (lek miałby być wydawany pacjentom z 30% odpłatnością), przy założeniu refundacji w ramach grupy limitowej „45.0 Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone” oraz braku zmiany leku wyznaczającego limit w tej grupie – produkt leczniczy Co-Valsacor (valsartanum + hydrochlorothiazidum, 160+25 mg). Przy szacowaniu średniego kosztu 1 tabletki preparatu złożonego Teldipin uwzględniono, podobnie jak w przypadku komparatora, udziały leku w rynku (szczegółowe informacje dot. udziałów w rynku przedstawione zostały dalej w niniejszym rozdziale). Oszacowano także uśredniony koszt za 1 tabl. (tj. bez podziału na dawki) wynoszący ██████ zł z perspektywy NFZ oraz ██████ zł z perspektywy wspólnej.

Tabela 33. Koszty preparatu produktu leczniczego Teldipin (telmisartan+amlodypina) w istniejącej grupie limitowej 45.0

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WDN [zł]	WDS [zł]	Cena za 1 tabl. z persp. NFZ	Cena za 1 tabl. z persp. wspólnej
Teldipin, 40 mg + 5 mg, 28 tabl.	████	████	████	████	████	████	████	████
Teldipin, 40 mg + 10 mg, 28 tabl.	████	████	████	████	████	████	████	████
Teldipin, 80 mg + 5 mg, 28 tabl.	████	████	████	████	████	████	████	████
Teldipin, 80 mg + 10 mg, 28 tabl.	████	████	████	████	████	████	████	████

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; CD – cena detaliczna; persp. – perspektywa; PO – poziom odpłatności; tabl. – tabletki; WDN – wysokość dopłaty NFZ; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Koszt terapii skojarzonej

Uwzględniono średni koszt 1 tabletki amlodypiny oraz średni koszt 1 tabletki telmisartanu na podstawie danych z Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2018 roku ważony udziałami poszczególnych leków na rynku przyjętymi na podstawie danych refundacyjnych NFZ (styczeń 2017 – luty 2018) oraz udziałami poszczególnych prezentacji leków stosowanych w terapii skojarzonej opartych na danych otrzymanych od zamawiającego.

Komentarz analityka Agencji:

Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowych informacji dotyczących danych określonych jako „otrzymane od zamawiającego”. Podano jedynie informację, iż dane te nie były dotychczas publikowane oraz że dotyczą leków stosowanych w kopreskrypcji. W związku z powyższym nie jest możliwa pełna weryfikacja przedstawionego źródła, co z kolei przekłada się na brak możliwości sprawdzenia poprawności wartości liczbowych przedstawionych przez wnioskodawcę w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel. Należy zatem zwrócić uwagę na ograniczoną wiarygodność przyjętych założeń. Aczkolwiek w ramach AWB niniejszej AWA (rozdz. 6.3.1) przetestowano przyjęcie udziałów poszczególnych prezentacji leku na podstawie danych NFZ otrzymanych przez Agencję (pismo z dn. 29 maja 2018 r., znak: DGL.036.22.2018 2018.30651.MB) i wykazano, iż wyniki te są zbieżne z oszacowaniami wnioskodawcy oraz nie zmieniają wniosku.

Tabela 34. Średni koszt za 1 tabletkę [zł]

Perspektywa	Koszt terapii skojarzonej TELM+AMLO za 1 tabl. TELM i 1 tabl. AMLO	Koszt terapii złożonej za 1 tabl. leku Teldipin
NFZ	████	████

Perspektywa	Koszt terapii skojarzonej TELM+AMLO za 1 tabl. TELM i 1 tabl. AMLO	Koszt terapii złożonej za 1 tabl. leku Teldipin
Wspólna	■	■

Jak wynika z powyższej tabeli, średni koszt za 1 tabletkę Teldipinu jest niższy od średniego kosztu za 1 tabletkę komparatora, tj. terapii skojarzonej TELM+AMLO.

Udziały w rynku

W AE wnioskodawcy przyjęto, że udziały poszczególnych prezentacji leków będą takie same jak udziały analogicznych opakowań leków aktualnie stosowanych w ramach terapii skojarzonej. Wielkość udziałów opracowano na podstawie danych sprzedażowych otrzymanych od zamawiającego (co, jak wcześniej wspomniano, cechuje się ograniczoną wiarygodnością). W analizie wrażliwości przetestowano wariant oszacowania udziałów leków z danych refundacyjnych.

Tabela 35. Udziały poszczególnych prezentacji leku Teldipin (na podstawie AE wnioskodawcy, str. 22)

Parametr	Wartości uwzględnione w analizie podstawowej	Wartości uwzględnione w analizie wrażliwości
Udział tabletek 40 mg + 10 mg w refundacji leku Teldipin	■	■
Udział tabletek 80 mg + 10 mg w refundacji leku Teldipin	■	■
Udział tabletek 40 mg + 5 mg w refundacji leku Teldipin	■	■
Udział tabletek 80 mg + 5 mg w refundacji leku Teldipin	■	■

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów, aczkolwiek wskazano, iż istnieje *możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY* w związku z czym w AE wnioskodawcy oszacowano współczynnik kosztów-użyteczności (CUR). Założono, iż jakość życia pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym będzie taka sama jak w populacji generalnej, ze względu na fakt, iż jest to choroba przewlekła. Dane dotyczące jakości życia w populacji polskiej zaczerpnięto z publikacji Golicki 2015, natomiast wartość redukcji jakości życia związanej z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym z publikacji Schwander 2009.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej CMA oraz analizy dodatkowej CCA

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Teldipin (lek złożony)	TELM+AMLO (terapia skojarzona)	Teldipin (lek złożony)	TELM+AMLO (terapia skojarzona)
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■		■	
Efekty [QALY]	0,861			
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [zł/QALY]	■	■	■	■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Teldipin w miejsce terapii skojarzonej telmisartanem i amlodypiną w osobnych preparatach jest tańsze zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej odpowiednio o ok. ■ oraz ok. ■. Analiza konsekwencji kosztów wykazała, że

Teldipin jest interwencją o niższym współczynniku CUR w porównaniu do terapii skojarzonej TELM+AMLO. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy stosowaniu Teldipinu wynosi [redacted] zł/QALY z perspektywy NFZ oraz [redacted] zł/QALY z perspektywy wspólnej, z kolei koszt stosowania terapii skojarzonej TELM+AMLO wynosi odpowiednio [redacted] zł/QALY oraz [redacted] zł/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 37. Wyniki analizy progowej

Wnioskowany lek	Cena progowa z perspektywy wspólnej [zł]
40 + 5 mg, 28 tabl.	17,58
40 + 10 mg, 28 tabl.	22,19
80 + 5 mg, 28 tabl.	30,54
80 + 10 mg, 28 tabl.	35,14

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności Teldipinu nad terapią skojarzoną telmisartanem i amlodypiną w osobnych preparatach, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Teldipin, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania podane zostały w tabeli. Wartości tych cen są wyższe od cen zaproponowanych przez wnioskodawcę i podane zostały jedynie z perspektywy wspólnej ze względu na fakt, iż limit grupy 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone, jest wyznaczany przez inny lek (Co-Valsacor).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości dla CMA testowano zmiany następujących parametrów:

- Udziały poszczególnych prezentacji w refundacji leku Teldipin;
- Maksymalny i minimalny koszt terapii skojarzonej TELM+AMLO za 1 tabl. TELM i 1 tabl. AMLO z perspektywy płatnika publicznego (odpowiednio [redacted] zł oraz [redacted] zł);
- Maksymalny i minimalny koszt terapii skojarzonej TELM+AMLO za 1 tabl. TELM i 1 tabl. AMLO z perspektywy wspólnej (odpowiednio [redacted] zł oraz [redacted] zł);
- Refundacja leku Teldipin w ramach nowej grupy limitowej.

Największy wpływ na wyniki miały dwa scenariusze, w których lek Teldipin staje się terapią mniej opłacalną od komparatora:

- scenariusz zakładający utworzenie nowej grupy limitowej (perspektywa płatnika publicznego) – koszt inkrementalny wyniósł [redacted] zł.
- scenariusz zakładający minimalny koszt terapii skojarzonej TELM+AMLO za 1 tabl. TELM i 1 tabl. AMLO (perspektywa wspólna) – koszt inkrementalny wyniósł [redacted] zł.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	nd	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w ramach której przeprowadzono porównanie leku Teldipin z terapią skojarzoną, tj. amlodypina i telmisartan stosowane w oddzielnych preparatach w populacji docelowej. Wykorzystana technika analityczna jest właściwa.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	?	Przyjęto perspektywę NFZ oraz wspólną. Należy jednak podkreślić, iż w analizowanym problemie decyzyjnym istotna jest także perspektywa pacjenta, co podkreślano we wcześniej wydanych rekomendacjach Prezesa dotyczących innych preparatów złożonych stosowanych w nadciśnieniu tętniczym. Zarówno w Rekomendacji Prezesa nr 28/2015 dotyczącej leku Sobycombi (fumarany bisoprololu + amlodypina) oraz Rekomendacji nr 65/2017 dotyczącej leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) zwrócono uwagę, iż oszczędności po stronie płatnika publicznego nie powinny wynikać z większych wydatków ponoszonych przez pacjenta. W związku z powyższym istotne jest przedstawienie perspektywy pacjenta, w celu wykazania wysokości kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorców i porównanie ich z dotychczasowymi wydatkami. Analitycy Agencji postanowili przeprowadzić obliczenia własne uwzględniające powyższą perspektywę, które to zostały przedstawione w rozdz. 5.3.4 niniejszej AWA.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto roczny horyzont czasowy. Ponieważ założono brak różnic w skuteczności pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem, horyzont czasowy nie ma wpływu na wnioskowanie z analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	Horyzont czasowy analizy nie przekracza 1 roku, a więc dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych nie jest wymagane.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	W analizie podstawowej nie przeprowadzono przeglądu systematycznego dla użyteczności stanów zdrowia, gdyż jako strategię analityczną wybrano analizę minimalizacji kosztów. Wnioskodawca przeprowadził dodatkowo analizę konsekwencji kosztów, w której użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z dwóch publikacji: Golicki 2015 oraz Schwander 2009, najprawdopodobniej odnalezionych w ramach przeglądu niesystematycznego (wnioskodawca nie sprecyzował sposobu wyszukiwania powyższych publikacji).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

Skróty: nd – nie dotyczy

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono porównanie leku złożonego Teldipin (telmisartan+amlodypina) z terapią skojarzoną (telmisartan i amlodypina stosowane w oddzielnych preparatach). Wykorzystana w analizie wnioskodawcy technika analityczna właściwa jest dla oceny technologii medycznych charakteryzujących się taką samą skutecznością.

Horyzont czasowy dla CMA (365-dni) przyjęty został na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego w analizie klinicznej, w których okres obserwacji nie przekraczał 34 tygodni. Wyniki porównania pośredniego w AKL wnioskodawcy w większości przypadków nie wykazały istotnych statystycznie różnic między technologią wnioskowaną a komparatorem. Wnioskodawca założył, iż przyjęty horyzont czasowy będzie wystarczająco długi, aby wykazać różnice w opłacalności stosowania Teldipinu względem terapii skojarzonej.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego skoroszytu programu MS Excel analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca przyjął, że udziały poszczególnych prezentacji będą zgodne z udziałami analogicznych opakowań leków stosowanych obecnie w terapii skojarzonej. Wielkość tych udziałów opracowano na podstawie danych sprzedażowych otrzymanych od zamawiającego. Jak wcześniej wspomniano (rozdz. 5.1.2), wnioskodawca nie przedstawił szczegółowych informacji dotyczących tych danych, przez co ich wiarygodność jest ograniczona. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, iż w ramach AWB niniejszej AWA (rozdz. 6.3.1) przetestowano przyjęcie udziałów poszczególnych prezentacji leku na podstawie danych NFZ otrzymanych przez Agencję (pismo z dn. 29 maja 2018 r., znak: DGL.036.22.2018 2018.30651.MB) i wykazano, że wyniki te są zbieżne z oszacowaniami wnioskodawcy oraz nie zmieniają wnioskowania.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował wariant oszacowania udziałów leków z danych refundacyjnych, aczkolwiek obliczony koszt inkrementalny różnił się nieznacznie od kosztu inkrementalnego obliczonego w wariantcie podstawowym (ok. -1% z perspektywy NFZ i ok. +4% z perspektywy wspólnej). Podkreślono, że dane te charakteryzują się dużą niepewnością oszacowania, ponieważ nie uwzględniają konkretnych leków stosowanych w terapii skojarzonej (TELM+AMLO), a jedynie ogólne wartości dla wszystkich prezentacji leków prostych zawierających telmisartan lub amlodypinę.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności analizy przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wejściowych. Jako dodatkowy element walidacji modelu można uznać przeprowadzoną w AE analizę wrażliwości. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania lek złożonego zawierającego telmisartan i amlodypinę we wnioskowanym wskazaniu. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych odnoszących się do omawianego wskazania.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej, jako uzasadnienie podając stosunkowo krótki horyzont czasowy analizy (365 dni), w związku z czym nie generuje on długoterminowych wyników.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono CMA z perspektywy pacjenta.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie Teldipinu w miejsce terapii skojarzonej telmisartanem i amlodypiną w osobnych preparatach jest droższe z perspektywy pacjenta o ok. ██████ w rocznym horyzoncie czasowym oraz o ok. ██████ w horyzoncie miesięcznym.

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej – CMA (wspólna grupa limitowa 45.0) z perspektywy pacjenta [zł]

Koszt terapii dla pacjenta	Produkt złożony Teldipin	Terapia skojarzona TELM+AMLO	Różnica
Koszt roczny	██████	██████	██████
Koszt miesięczny	██████	██████	██████

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując Teldipin (lek złożony: telmisartan+amlodypina) z telmisartanem oraz amlodypiną podawanymi w takich samych dawkach co produkt złożony w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej, przy wykorzystaniu CMA oraz dodatkowo CCA. Wykorzystana technika analityczna została uznana przez analityków za właściwą, przy założeniu jednakowej skuteczności porównywanych interwencji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (CMA) stosowanie leku Teldipin w miejsce terapii skojarzonej TELM+AMLO jest tańsze i tak samo skuteczne, zarówno z perspektywy wspólnej, jak i z perspektywy płatnika publicznego. Oszacowany koszt inkrementalny wyniósł ok. ██████ zł z perspektywy płatnika publicznego oraz ok. ██████ zł z perspektywy wspólnej. Analitycy Agencji uznali, iż w analizowanym problemie decyzyjnym istotne jest przedstawienie perspektywy pacjenta, co wcześniej podkreślano w rekomendacjach Prezesa dotyczących innych preparatów złożonych stosowanych w nadciśnieniu tętniczym (Sobycombi oraz Candezek Combi). Zwrócono w nich uwagę, iż oszczędności po stronie płatnika publicznego nie powinny wynikać z większych wydatków ponoszonych przez pacjenta. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, z których wynika, iż z perspektywy pacjenta koszty inkrementalne w rocznym horyzoncie czasowym wzrastają o ok. ██████ zł oraz o ok. ██████ zł w horyzoncie miesięcznym, a zatem wzrost wydatków dla pacjenta jest stosunkowo niewielki.

Ponieważ nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica kosztów terapii wnioskowanej i opcjonalnej równa jest zero (z perspektywy wspólnej: od 17,74 zł do 35,45 zł – wartości wyższe niż ceny wnioskowane). Cena progowa została podana jedynie z perspektywy wspólnej ze względu na fakt, iż limit grupy 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone, jest wyznaczany przez inny lek (Co-Valsacor). Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, zgodnie z którą lek Teldipin staje się terapią mniej opłacalną od komparatora w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej (koszt inkrementalny z perspektywy płatnika publicznego: ██████ zł) oraz w przypadku założenia minimalnego kosztu terapii skojarzonej TELM+AMLO za 1 tabletkę TELM i 1 tabletkę AMLO (koszt inkrementalny z perspektywy wspólnej: ██████ zł).

Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń do konstrukcji oraz założeń przedłożonego przez wnioskodawcę modelu. Jednym z ograniczeń AE jest brak szczegółowych informacji dotyczących danych określonych jako „otrzymane od Zamawiającego”. W piśmie skierowanym do wnioskodawcy w sprawie niespełniania wymagań minimalnych przez dostarczone analizy, Agencja zwróciła uwagę na brak podania informacji o wykorzystanym źródle danych. W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, iż dane te nie były dotychczas publikowane oraz, że dotyczą leków stosowanych w kopreskrypcji. W opinii analityków powyższe wyjaśnienie jest niewystarczające,

gdyż nie jest możliwa pełna weryfikacja przedstawionego źródła, co z kolei przekłada się na brak możliwości sprawdzenia poprawności wartości liczbowych przedstawionych przez wnioskodawcę w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel. Aczkolwiek w ramach AWB niniejszej AWA (rozdz. 6.3.1) przetestowano przyjęcie udziałów poszczególnych prezentacji leku na podstawie danych NFZ otrzymanych przez Agencję (pismo z dn. 29 maja 2018 r., znak: DGL.036.22.2018 2018.30651.MB) i wykazano, iż wyniki te są zbieżne z oszacowaniami wnioskodawcy oraz nie zmieniają wniosku. Również wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował wariant oszacowania udziałów leków na podstawie danych refundacyjnych, gdzie obliczony koszt inkrementalny różnił się nieznacznie od kosztu inkrementalnego obliczonego w wariantcie podstawowym. Zaznaczono także, iż dane te charakteryzują się dużą niepewnością oszacowania, ponieważ nie uwzględniają konkretnych leków stosowanych w terapii skojarzonej (TELM+AMLO), a jedynie ogólne wartości dla wszystkich prezentacji leków prostych zawierających telmisartan lub amlodypinę.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest *oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Teldipin (lek złożony: telmisartan+amlodypina) w leczeniu dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (samoistnym), u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (samoistnym), u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Wyniki analiz przedstawiono w jednym wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (nie zaproponowano RSS).

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Teldipin ze środków publicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Teldipin w ramach istniejącej grupy limitowej „45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone”, przy założeniu o odpłatności pacjenta na poziomie 30% wysokości limitu finansowania.

Analiza wrażliwości

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (min. i maks.). Przedstawiono łącznie 6 wariantów analizy wrażliwości, w której wykorzystano różne wartości poszczególnych oszacowań dotyczące udziałów w rynku oraz cen komparatora. Dodatkowo przeprowadzono analizę scenariusza, w którym lek Teldipin jest finansowany również w ramach projektu „Leki 75+”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową, u której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowano na podstawie danych refundacyjnych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zawierających telmisartan lub amlodypinę, za okres styczeń 2014 – luty 2018 (komunikaty DGL NFZ). Ze względu na zmienne i indywidualnie dobierane dawkowanie zrezygnowano z posługiwania się DDD. Przyjęto, że pacjent przyjmuje średnio 1 tabletkę każdego leku dziennie (niezależnie od dawki).

Przez brak wiarygodnych danych, umożliwiających oszacowanie odsetka pacjentów z ciśnieniem tętniczym prawidłowo kontrolowanym dzięki skojarzonej terapii telmisartanem i amlodypiną, prognoza populacji została oparta na danych refundacyjnych dotyczących leku Alortia w momencie jego wchodzenia na rynek refundacyjny. Lek Alortia (losartan+amlodypina) jest lekiem złożonym (podobnie jak Telmisartan), wskazanym w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Ponieważ sytuacja refundacyjna leku Alortia jest analogiczna do leku Teldipin, w AWB wnioskodawcy przyjęto, że populację pacjentów stosujących Teldipin po wydaniu przez MZ pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie stanowić populacja pacjentów stosująca telmisartan i amlodypinę, ważona średnim odsetkiem z drugiego roku przejmowania udziałów w rynku dla leku Alortia od leków prostych zawierających losartan lub amlodypinę, przy uwzględnieniu stopniowego wchodzenia prezentacji Teldipinu na rynek (w pierwszym roku refundacji będzie przejmował udziały od leków prostych analogicznie jak lek Alortia). Do powyżej opisanych oszacowań wykorzystano dane refundacyjne NFZ (komunikaty DGL za okres styczeń 2014 – luty 2018).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wielkość populacji stosującej ocenianą technologię po wydaniu przez MZ pozytywnej decyzji o objęciu jej refundacją, wyniesie 7 326 pacjentów w I. roku i 11 705 pacjentów w II. roku refundacji. Założono przy tym, że w II. roku refundacji żaden pacjent nie będzie stosować terapii skojarzonej TELM+AMLO w postaci dwóch preparatów oraz że oceniana technologia nie jest obecnie stosowana u żadnego pacjenta. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań z AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Komentarz analityka Agencji:

W opinii analityków Agencji założenie o braku pacjentów stosujących terapię skojarzoną TELM+AMLO w II. roku refundacji jest nieprawidłowe. Wynika to z niedoszacowania populacji pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku (patrz: rozdz. 3.3., rozdz. 6.3.3.). Zgodnie z ChPL Teldipin lek jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Wydaje się mało prawdopodobne, by wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia produktem leczniczym Teldipin stosowali go zamiast dotychczasowej terapii skojarzonej dwoma produktami leczniczymi (TELM+AMLO). Potwierdzają to również dane NFZ (pismo z dn. 29 maja 2018 r., znak: DGL.036.22.2018 2018.30651.MB) – produkt leczniczy Alortia, który (jak wskazano powyżej) w momencie wchodzenia na rynek był w analogicznej sytuacji refundacyjnej jak produkt leczniczy Teldipin, jest wykorzystywany przez ok. 25% pacjentów kwalifikujących się do jego stosowania.

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono dane wejściowe dla kosztów analogiczne, jak w przypadku analizy ekonomicznej. Szczegóły opisano w ocenie AE (patrz: rozdz. 5.1.2.), natomiast poniżej zamieszczono zestawienie wykorzystanych w AWB danych kosztowych.

Tabela 41. Koszty leków uwzględnione w BIA wnioskodawcy (na 1 pacjenta)

Terapia	Koszt roczny [zł]	
	Perspektywa płatnika	Perspektywa wspólna
Teldipin		
Terapia skojarzona telmisartan + amlodypina		

Udziały w rynku

Przejęcie rynku przez produkt leczniczy Teldipin od komparatora zostało uwzględnione w oszacowaniach populacji, opisanych powyżej. Natomiast w przypadku wielkości udziałów poszczególnych prezentacji w całkowitej wielkości refundacji produktu leczniczego Teldipin założono, że udziały te będą takie same, jak udziały analogicznych opakowań telmisartanu i amlodypiny, stosowanych w terapii skojarzonej. Odsetki zostały oszacowane na podstawie danych wnioskodawcy dot. wielkości sprzedaży poszczególnych produktów leczniczych, zawierających telmisartan lub amlodypinę (patrz rozdz. 5.1.2). W analizie wrażliwości do oszacowania wielkości udziałów prezentacji leku Teldipin wykorzystano dane refundacyjne publikowane przez NFZ. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 42. Udziały poszczególnych prezentacji w całkowitej potencjalnej refundacji produktu leczniczego Teldipin

Prezentacja	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Teldipin 40 mg + 10 mg	■	■
Teldipin 80 mg + 10 mg	■	■
Teldipin 40 mg + 5 mg	■	■
Teldipin 80 mg + 5 mg	■	■

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Teldipin wygeneruje oszczędności niezależnie od przyjętej perspektywy. Z perspektywy NFZ oszczędności wyniosą ok. ■ zł w I. roku i ok. ■ zł w II. roku refundacji, natomiast z perspektywy wspólnej – ok. ■ zł w I. roku i ok. ■ zł w II. roku refundacji. Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w wariancie prawdopodobnym

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	-548 654,97	-876 669,13	-319 743,91	-510 903,26

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W opinii analityków Agencji założenie o braku pacjentów przyjmujących TELM i AMLO w postaci dwóch preparatów w II. roku refundacji jest nieprawidłowe (patrz rozdz. 6.1.2). Również założenie o niestosowaniu obecnie przez żadnego pacjenta wnioskowanej technologii jest niezasadne – zgodnie z danymi NFZ (pismo z dn. 29 maja 2018 r., znak: DGL.036.22.2018 2018.30651.MB) w 2018 roku Teldipin został zrefundowany u 13 pacjentów (łącznie 24 opakowania) na podstawie art. 46 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2017 poz. 1938) (patrz rozdz. 6.1.2). Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych refundacyjnych (komunikaty DGL NFZ) dotyczących produktów leczniczych zawierających telmisartan lub amlodypinę, bez uwzględnienia stosowania ich w skojarzeniu, z wykorzystaniem oszacowań dotyczących przejmowania rynku od produktów leczniczych zawierających losartan lub amlodypinę przez produkt leczniczy Alortia.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, który jest zgodny z Wytocznymi AOTMiT. Uzasadnieniem przyjęcia takiej długości horyzontu czasowego jest osiągnięcie stabilizacji udziałów w rynku leków refundowanych po 2 latach (patrz: rozdz. 2.2 AWB wnioskodawcy)
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Nie podano źródła danych wykorzystanych do oszacowania udziałów w rynku, określając je jako „otrzymane od Zamawiającego” na co zwrócono uwagę w piśmie Agencji z dn. 11.05.2018 (znak: OT.4330.7.2018.MZ.5) w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił jedynie informację, iż dane te nie były dotychczas publikowane i dotyczą leków stosowanych w kopreskrypcji (patrz rozdz. 5.1.2).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	W opinii analityków Agencji wielkość populacji wykorzystana przez wnioskodawcę do obliczeń jest niedoszacowana (patrz rozdz. 3.3).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

1. *W analizie przyjęto, że chorzy stosują 1 tabletkę leków dziennie niezależnie od wielkości substancji czynnej zawartej w tabletkach. Takie założenie podyktowane jest dawkowaniem zamieszczonych w ChPL poszczególnych produktów, wskazujące na przyjmowanie 1 tabletki dziennie. Chory w zależności od dawki ustalonej przez lekarza, może dobrać opakowanie zawierające tabletki z odpowiednią zawartością substancji czynnej. To założenie jest uwzględniane zarówno w ramieniu komparatora (1 tabl. TELM + 1 tabl. AMLO) jak i wnioskowanej interwencji (1 tabl. TELM+AMLO).*

Komentarz analityka Agencji:

Założenie o stosowaniu przez chorych jednej tabletki każdego z leków dziennie niezależnie od wielkości dawki substancji czynnej jest dużym uproszczeniem. Wielkość konsumpcji tabletek była podstawą do oszacowania wielkości populacji pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię w przypadku wydania pozytywnej decyzji o objęciu jej refundacją. W opinii analityków Agencji takie podejście może spowodować niedoszacowanie wielkości omawianej populacji. W związku z czym w modelu wnioskodawcy dostarczonym w postaci arkusza MS Excel dokonano obliczeń zmierzających do oszacowania wielkości populacji z uwzględnieniem wszystkich prezentacji produktu leczniczego Teldipin. Otrzymane wyniki nie zmieniły jednak wnioskowania, choć oszacowana populacja była większa niż w podstawowej analizie wnioskodawcy – objęcie refundacją produktu leczniczego Teldipin spowoduje dodatkowe oszczędności z perspektywy płatnika i z perspektywy wspólnej (tj. płatnika i pacjenta), zatem podejście metodologiczne wnioskodawcy można uznać za wiarygodne.

2. *Rozkład udziałów poszczególnych prezentacji został opracowany zgodnie z udziałami analogicznych opakowań leków stosowanych obecnie w terapii skojarzonej. Wielkość udziałów opracowano na podstawie danych sprzedażowych otrzymanych od Zamawiającego (szczegółowe zestawienie wszystkich analizowanych prezentacji znajduje się w załączonym arkuszu kalkulacyjnym). W analizie wrażliwości przetestowano wariant oszacowania udziałów leków z danych refundacyjnych. Jednakże należy mieć na uwadze, że te dane charakteryzują się dużą niepewnością oszacowania, ponieważ nie uwzględniają konkretnych leków stosowanych w terapii skojarzonej (TELM+AMLO), a jedynie ogólne wartości dla wszystkich prezentacji leków prostych zawierających telmisartan lub amlodypinę.*

Komentarz analityka Agencji:

W celu weryfikacji przyjętych przez wnioskodawcę założeń dotyczących przejmowania udziałów w rynku, przetestowano wariant analizy, w którym do oszacowań przyjęto dane NFZ otrzymane przez Agencję (pismo z dn. 29 maja 2018 r., znak: DGL.036.22.2018 2018.30651.MB), dotyczące równoczesnej refundacji produktów leczniczych zawierających telmisartan i produktów leczniczych zawierających amlodypinę w czterech kombinacjach dawek (tj. 40+5, 40+10, 80+5, 80+10). Udziały poszczególnych kombinacji leków nieznacznie różniły się od tych uwzględnionych przez wnioskodawcę w analizie podstawowej, a przetestowany przez analityków Agencji wariant analizy nie zmienił wnioskowania, wykazując zbieżność z oszacowaniami wnioskodawcy.

3. *Koszt leków w ramieniu komparatora oszacowano przy użyciu powyższych cen leków z Obwieszczenia MZ, danych refundacyjnych NFZ (z okresu styczeń 2017 - luty 2018) pozwalających oszacować udziały poszczególnych leków na rynku, a także udziałów poszczególnych prezentacji leków stosowanych w terapii skojarzonej opartych na danych otrzymanych od Zamawiającego.*

Komentarz analityka Agencji:

Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowych informacji dotyczących danych określonych jako „otrzymane od Zamawiającego” (szczegółowe wyjaśnienie zostało przedstawione powyżej w tab. Tabela 44)

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano parametry, których według wnioskodawcy nie udało się oszacować z wystarczającą pewnością. Przetestowano 6 wariantów, w których sprawdzano zmiany kosztów leków, zmiany grupy limitowej i udziałów w rynku (szczegóły: Tabela 46). Dodatkowo przeanalizowano scenariusz, w którym Teldipin jest refundowany dla pacjentów powyżej 75 roku życia, w ramach projektu „Leki 75+”.

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych (wariant minimalny i maksymalny wielkości analizowanej populacji)

W analizie podstawowej oszacowano, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Teldipin (telmisartan+amlodypina) z perspektywy NFZ spowoduje zmniejszenie wydatków płatnika publicznego o ok. ██████████ zł w I roku oraz o ok. ██████████ zł w II roku refundacji.

Z kolei przyjmując perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta) oszacowane oszczędności wyniosą ok. ██████████ zł oraz ██████████ zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Scenariusz minimalny zakłada zmniejszenie wydatków: z perspektywy NFZ o ok. ██████████ zł w pierwszym roku oraz o ok. ██████████ zł w drugim roku refundacji wnioskowanej technologii oraz z perspektywy wspólnej o ok. ██████████ zł w pierwszym roku oraz o ok. ██████████ zł w drugim roku refundacji wnioskowanej technologii w porównaniu do scenariusza istniejącego.

Scenariusz maksymalny zakłada zmniejszenie wydatków: z perspektywy NFZ o ok. ██████████ zł w pierwszym roku oraz o ok. ██████████ zł w drugim roku refundacji wnioskowanej technologii oraz z perspektywy wspólnej o ok. ██████████ zł w pierwszym roku oraz o ok. ██████████ zł w drugim roku refundacji wnioskowanej technologii w porównaniu do scenariusza istniejącego.

Tabela 45. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – porównanie kosztów inkrementalnych w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Wariant prawdopodobny (podstawowy)				
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty pozostałe	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	-548 654,97	-876 669,13	-319 743,91	-510 903,26
Wariant minimalny				
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty pozostałe	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	-402 501,55	-579 296,39	-234 568,95	-337 601,05
Wariant maksymalny				
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty pozostałe	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	-694 808,38	-1 174 41,87	-404 918,87	-684 205,48

Wyniki analizy wrażliwości

Wzrost wydatków z perspektywy NFZ zaobserwowano w scenariuszu, w którym Teldipin refundowany jest w ramach nowej grupy limitowej – wydatki wynoszą ok. ██████████ zł (min. ██████████ zł; max. ok. ██████████ zł) w pierwszym roku refundacji i ok. ██████████ zł (ok. ██████████ zł; ok. ██████████ zł) w drugim roku refundacji wnioskowanej technologii w porównaniu do scenariusza istniejącego. W pozostałych wariantach wnioskowanie nie ulega zmianie (generowane są oszczędności).

Z kolei z perspektywy wspólnej wzrost wydatków obserwowany jest w scenariuszu, w którym do obliczeń przyjęto minimalny koszt komparatora – wydatki wynoszą ok. ██████████ zł (ok. ██████████ zł; ok. ██████████ zł) w pierwszym roku refundacji i ok. ██████████ zł (ok. ██████████ zł; ok. ██████████ zł) w drugim roku refundacji wnioskowanej technologii w porównaniu do scenariusza istniejącego. Największe oszczędności (ok. ██████████ zł w I. roku i ok. ██████████ zł w II. roku) zakłada scenariusz w którym do obliczeń przyjęto maksymalny koszt komparatora.

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości (w wariancie prawdopodobnym)

Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Analiza podstawowa				
Koszt komparatora*	0,6141 (min.)			
	0,7429 (max.)			
Udział poszczególnych prezentacji w refundacji – na podst. danych refundacyjnych				
Nowa grupa limitowa				

* Koszt leków w ramieniu komparatora został oszacowany przy użyciu cen leków z *Obwieszczenia MZ*, danych refundacyjnych NFZ (z okresu styczeń 2017 - luty 2018) pozwalających oszacować udziały poszczególnych leków na rynku, a także udziałów poszczególnych prezentacji leków stosowanych w terapii skojarzonej (opartych na danych „otrzymanych od Zamawiającego”).

Wyniki analizy scenariusza dodatkowego (refundacja w ramach projektu „Leki 75+”)

W związku z tym, że wszystkie leki zawierające telmisartan i amlodypinę znajdują się obecnie na wykazie bezpłatnych leków dla pacjentów w wieku ≥ 75 r.ż., wnioskodawca przedstawił wyniki analizy dodatkowego scenariusza, w którym Teldipin również znajduje się na wykazie bezpłatnych leków (lista D obwieszczenia refundacyjnego). Do oszacowania odsetka pacjentów w wieku ≥ 75 r.ż. wykorzystano dane wnioskodawcy (patrz rozdz. 5.1.2), dotyczące wielkości sprzedaży leków zawierających telmisartan i amlodypinę w kopreskrypcji w tej grupie wiekowej – przyjęto, że wynosi on 29,29%, co jest wartością zbliżoną do odsetka oszacowanego na podstawie danych NFZ (pismo z dn. 29 maja 2018 r., znak: DGL.036.22.2018 2018.30651.MB), wynoszącego 28,41%.

Koszty inkrementalne w tym scenariuszu z perspektywy płatnika publicznego wynoszą ok. [redacted] zł (min. ok. [redacted] zł; max. ok. [redacted] zł) w pierwszym roku refundacji i ok. [redacted] zł (ok. [redacted] zł; ok. [redacted] zł) w drugim roku refundacji. Natomiast z perspektywy wspólnej koszty inkrementalne wynoszą ok. [redacted] zł (ok. [redacted] zł; ok. [redacted] zł) w pierwszym i ok. [redacted] zł (ok. [redacted] zł; ok. [redacted] zł) w drugim roku refundacji. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 47. Wyniki analizy scenariusza dodatkowego (refundacja w ramach projektu „Leki 75+” w wariancie prawdopodobny

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	-481 608,08	-769 538,16	-319 743,91	-510 903,26

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Perspektywa pacjenta

Jak wskazano w rozdziale 5.3 (Tabela 38) w rozważanym problemie decyzyjnym istotna jest również perspektywa pacjenta. W związku z tym analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych, opierając się na założeniach wnioskodawcy, przeprowadzili dodatkowo analizę wpływu na budżet z perspektywy pacjenta. Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków po stronie pacjentów, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Teldipin. Koszty inkrementalne wynoszą ok. 230 tys. zł w I. roku i ok. 360 tys. zł w II. roku refundacji. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Oszacowania dotyczące kosztów terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta przedstawiono w rozdz. 5.3.4. niniejszej AWA oraz Tabela 48 (poniżej).

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta

Kategoria kosztów	Perspektywa pacjenta	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	0	0
Koszty pozostałe	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████
Koszty pozostałe	██████████	
Koszty sumaryczne	██████████	██████████
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████
Koszty pozostałe	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████

Wielkość populacji

Jak wskazano w rozdz. 3.3 niniejszej AWA, dane NFZ (pismo z dn. 29 maja 2018 r., znak: DGL.036.22.2018 2018.30651.MB) wskazują, że wielkość populacji wykorzystana w AWB wnioskodawcy jest niedoszacowana, co wynika z przyjętego podejścia metodologicznego (patrz: rozdz. 6.1.2). Zakładając, że u ok. 62% pacjentów przyjmujących TELM i AMLO w terapii skojarzonej (średni odsetek z badania *Littlejohn 2009*) uzyskuje się kontrolę ciśnienia tętniczego krwi, populacja pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku (pacjenci z kontrolowanym nadciśnieniem stosujący TELM i AMLO w terapii skojarzonej) wynosi ok. 65 tys. osób rocznie.

W celu oszacowania wielkości populacji pacjentów stosujących ocenianą technologię po objęciu jej refundacją wykorzystano dane dotyczące refundacji produktów leczniczych zawierających telmisartan i amlodypinę oraz produktu leczniczego Alortia. Podobnie jak w przypadku pacjentów przyjmujących TELM i AMLO w terapii skojarzonej oszacowano u ilu pacjentów stosujących LOS (losartan) i AMLO w terapii skojarzonej nadciśnienie jest odpowiednio kontrolowane. Wykorzystano w tym celu odsetek z odnalezionego przez analityków Agencji randomizowanego badania *Suh 2014*, w którym porównywano stosowanie losartanu w skojarzeniu z amlodypiną w dawce odpowiednio 100 mg i 5 mg ze stosowaniem losartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nieskuteczne było stosowanie losartanu w monoterapii. Jest to jedyne odnalezione przez analityków Agencji badanie, w którym oceniano punkt końcowy „kontrola nadciśnienia tętniczego” definiowany tak samo, jak we włączonym do AKL wnioskodawcy badaniu *Littlejohn 2009*, tj. ciśnienie skurczowe < 140 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe < 90 mm Hg. W badaniach włączonych do AKL w AWA Alortia nr: AOTM-OT-4350-30/2014 (*Kang 2011, Kim 2011, Park 2012, Hong 2012*) punkt końcowy „kontrola nadciśnienia tętniczego” definiowany był szerzej niż w badaniach *Littlejohn 2009* i *Suh 2014*, którego nie włączono do AKL w AWA Alortia, gdyż zostało opublikowane po zakończeniu prac nad raportem. Jak wskazano powyżej, w badaniu *Suh 2014* oceniano skuteczność tylko jednej z czterech stosowanych kombinacji dawek LOS i AMLO (tj. 100 mg + 5 mg). Pomimo tego wykorzystanie odsetka pacjentów, u których osiągnięto kontrolę nadciśnienia

tętniczego (69,07%) z badania *Suh 2014* jest w opinii analityków Agencji bardziej zasadne niż wykorzystanie odsetka pochodzącego z badania *Littlejohn 2009*.

Następnie oszacowano jaki odsetek pacjentów z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, stosujących LOS i AMLO (zarówno w terapii skojarzonej, jak i w postaci produktu złożonego) stanowią pacjenci stosujący złożony produkt leczniczy Alortia. Przyjęto, że odsetek pacjentów stosujących złożony produkt leczniczy w stosunku do wszystkich pacjentów stosujących TELM i AMLO w terapii skojarzonej, u których osiągnięto kontrolę nadciśnienia tętniczego, będzie analogiczny jak w przypadku leku Alortia i terapii skojarzonej LOS/AMLO. Zatem liczbę pacjentów z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, stosujących TELM i AMLO w terapii skojarzonej zważono opisanym powyżej odsetkiem. Podobnie jak w AWB wnioskodawcy uwzględniono stopniowe przejmowanie udziałów w rynku przez Teldipin – w I. roku refundacji wykorzystano odsetek z 2015 roku (z uwzględnieniem umieszczenia leku Alortia na liście refundacyjnej w marcu), natomiast w II. roku refundacji średni odsetek z lat 2016-2017.

Wyniki opisanych powyżej oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – obliczenia własne Agencji na podstawie danych NFZ (pismo z dn. 29 maja 2018 r., znak: DGL.036.22.2018 2018.30651.MB)

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	64 225	66 754
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	14 152	16 610

* liczba pacjentów ze wskazaniem określonym wskazanym we wniosku zważona odsetkiem pacjentów stosujących produkt leczniczy Alortia spośród wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia (w I. roku – 18,4%, w II. roku – 24,9%)

Do obliczenia wielkości wydatków w kolejnych latach z perspektywy płatnika, wspólnej i pacjenta, wykorzystano koszty rocznej terapii produktem leczniczym Teldipin lub komparatorem (terapia skojarzona TEL/AMLO), przedstawione w AWB wnioskodawcy.

Tabela 50. Koszty leków (na 1 pacjenta)

Terapia	Koszt roczny [zł]		
	Perspektywa płatnika	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta*
Teldipin			
Terapia skojarzona telmisartan + amlodypina			

*oszacowanie własne: różnica między kosztem terapii z perspektywy wspólnej a kosztem terapii z perspektywy płatnika

Otrzymane wyniki nie zmieniają wnioskowania, płynącego z AWB wnioskodawcy – objęcie produktu leczniczego Teldipin refundacją spowoduje wygenerowanie oszczędności po stronie płatnika publicznego oraz wzrost kosztów z perspektywy pacjenta. Koszty inkrementalne dla płatnika wyniosą odpowiednio ok. [] zł i ok. [] zł w I. i II. roku refundacji, natomiast dla pacjenta wyniosą odpowiednio ok. [] zł i ok. [] zł w I. i w II. roku refundacji.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne Agencji na podstawie danych NFZ (pismo z dn. 29 maja 2018 r., znak: DGL.036.22.2018 2018.30651.MB)

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku						

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że po objęciu refundacją produktu leczniczego Teldipin i włączeniu do grupy limitowej 45.0 z 30% poziomem odpłatności, wydatki z perspektywy NFZ zmniejszą się o ok. zł w I. roku i ok. zł w II. roku refundacji, a z perspektywy wspólnej – ok. zł w I. roku i ok. zł w II. roku refundacji. Natomiast z perspektywy świadczeniobiorcy, zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, wydatki wzrosną o ok. zł w I. roku i ok. zł w II. roku refundacji.

Należy przy tym wskazać, że wielkość populacji docelowej wykorzystana do obliczeń w analizie wnioskodawcy, w opinii analityków Agencji, jest niedoszacowana. Zgodnie z danymi NFZ (pismo z dn. 29 maja 2018 r., znak: DGL.036.22.2018 2018.30651.MB) populacja pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku (pacjenci z kontrolowanym nadciśnieniem stosujący TELM i AMLO w terapii skojarzonej) może wynosić ok. 65 tys. osób rocznie, natomiast liczba pacjentów stosujących ocenianą technologię po objęciu jej refundacją może wynieść około 14-16 tys. osób rocznie (liczba pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku ważona odsetkiem pacjentów stosujących produkt leczniczy Alortia spośród wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia – w I. roku to 18,4%, w II. roku to 24,9%).

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji przeprowadzili dodatkową analizę wpływu na budżet, wykorzystując opisaną powyżej wielkość populacji oraz oszacowania wnioskodawcy w zakresie rocznych kosztów porównywanych terapii. W tym wariancie analizy oszczędności dla płatnika publicznego wynoszą odpowiednio ok. zł i ok. zł w I. i II. roku refundacji, natomiast dla pacjentów – odpowiednio ok. zł i ok. zł w I. i w II. roku refundacji. Wyniki są zbliżone do wyników analizy wnioskodawcy w wariancie maksymalnym.

Zmiana sposobu szacowania populacji docelowej nie zmienia wnioskowania, płynące z analizy wnioskodawcy. Należy zatem uznać, że jego oszacowania są wiarygodne, a objęcie refundacją produktu leczniczego Teldipin przyczyni się do powstania oszczędności po stronie płatnika publicznego. Ich rzeczywista wielkość uzależniona jest od faktycznej liczby pacjentów, którzy zdecydują się zastąpić terapię skojarzoną TELM i AMLO w postaci dwóch preparatów monoterapią produktem leczniczym Teldipin.

Jak pokazują wyniki oszacowań analityków Agencji terapia produktem leczniczym Teldipin spowoduje nieznaczny wzrost wydatków po stronie świadczeniobiorców – jak wskazano w rozdz. 5.3.4, koszt miesięcznej terapii produktem leczniczym Teldipin jest wyższy od średniego kosztu miesięcznej terapii skojarzonej TELM i AMLO o ok. zł, natomiast w skali roku o ok. zł. W dwóch rekomendacjach Prezesa dotyczących innych preparatów złożonych stosowanych w nadciśnieniu tętniczym (Sobycombi: nr 28/2015 oraz Candezek Combi: nr 65/2017) zwrócono uwagę, iż oszczędności po stronie płatnika publicznego nie powinny wynikać ze wzrostu wydatków po stronie świadczeniobiorcy, aczkolwiek należy podkreślić, że oszacowany w ramach niniejszej AWA wzrost wydatków z perspektywy jednego pacjenta jest stosunkowo niewielki.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Teldipinu we wskazaniu „leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.05.2018 przy zastosowaniu słów kluczowych Teldipin, Telasmo, Twynsta, telmisartan. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla ocenianej technologii. Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje dla leku Twynsta, będącego lekiem oryginalnym w stosunku do Teldipinu. W rekomendacji CADTH z 2011 roku zwracano uwagę głównie na biorównoważność produktu złożonego i stosowanych razem produktów prostych, zawierających te same substancje czynne oraz niższy koszt produktu złożonego w stosunku do terapii skojarzonej. Z kolei w australijskiej rekomendacji PBAC zalecono obniżenie ceny leku złożonego do poziomu nieprzekraczającego kosztu terapii skojarzonej TELM i AMLO w analogicznych dawkach. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Teldipin (telmisartan+amlodypina)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2015 HAS 2010 (Francja)	<p>Rekomendacja pozytywna dla refundacji produktu leczniczego Twynsta (TEL+AMLO, w dawkach 40 mg + 5 mg, 40 mg + 10 mg, 80 mg + 5 mg, 80 mg + 10 mg) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez amlodypinę (w dawce 5 mg lub 10 mg) • którzy przyjmują telmisartan i tabletki amlodypiny w osobnych preparatach (mogą zastąpić je produktem Twynsta, zawierającym te same dawki substancji czynnych). <p>Poziom refundacji: 65%</p> <p>Rekomendacja z 2015 roku jest podtrzymaniem pozytywnej rekomendacji refundacyjnej z 2010 roku.</p>
CADTH 2011 (Kanada)	<p>Rekomendacja pozytywna dla refundacji produktu złożonego Twynsta, zawierającego telmisartan i amlodypinę (w dawkach 40 mg + 5 mg, 40 mg + 10 mg, 80 mg + 5 mg, 80 mg + 10 mg).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazano, że produkt złożony zawierający TELM + AMLO, w najniższych i najwyższych zalecanych dawkach, jest biorównoważny z tymi samymi dawkami poszczególnych składników osobno. • przy podanej cenie koszt produktu złożonego zawierającego TELM + AMLO (0,68 USD dziennie) jest niższy niż koszt telmisartanu (1,13 USD dziennie) i amlodypiny (0,34 USD do 0,50 USD dziennie) podawanych osobno.
PBAC 2011 (Australia)	<p>Rekomendacja pozytywna dla refundacji produktu złożonego Twynsta, zawierającego telmisartan i amlodypinę (w dawkach 40 mg + 5 mg, 40 mg + 10 mg, 80 mg + 5 mg, 80 mg + 10 mg) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie uzyskano kontroli nadciśnienia stosując TELM lub AMLO w monoterapii.</p> <p>PBAC zaleca (zgodnie z wytycznymi dotyczącymi produktów złożonych) obniżenie ceny leku do poziomu nieprzekraczającego kosztu terapii skojarzonej TELM i AMLO (w analogicznych dawkach) w postaci osobnych preparatów</p>
G-BA 2018 (Niemcy)	<p>Rekomendacja pozytywna dla refundacji produktu złożonego Twynsta, zawierającego telmisartan i amlodypinę (nie podano uzasadnienia).</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 53. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria*	50%	Bez ograniczeń	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia*	75% i 90% zależnie od dochodu	Wskazania określone jako I10**-I13; I15	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja*	67%	Preskrypcja DIA, GER, INT, KAR, KLF, NEF	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Skróty: DIA – dermatolog; GER – geriatra; INT – internista; KAR – kardiolog; KLF – farmakolog kliniczny; NEF – nefrolog

* refundacją objęte są dawki 80 mg + 5 mg i 80 mg + 10 mg

** I10 wg ICD-10 – nadciśnienie samoistne (pierwotne) – oceniane wskazanie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Teldipin jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi od 50% do 90%. W Estonii finansowanie leku Teldipin jest ograniczone do określonych wskazań (I10-I13; I15). W żadnym kraju nie jest stosowany instrument podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 12.04.2018, znak PLR.4600.349.2018.7.MB PLR.4600.350.2018.7.MB PLR.4600.351.2018.9.MB (data wpływu do AOTMiT 20.04.2018) oraz z dnia 20.04.2018, znak PLR.4600.440.2018.5.PB (data wpływu do AOTMiT 20.04.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Teldipin (telmisartan + amlodypina), tabletki, 40 mg + 5 mg, 28 szt., kod EAN 5909991338541
- Teldipin (telmisartan + amlodypina), tabletki, 40 mg + 10 mg, 28 szt., kod EAN 5909991338626
- Teldipin (telmisartan + amlodypina), tabletki, 80 mg + 5 mg, 28 szt., kod EAN 5909991338701
- Teldipin (telmisartan + amlodypina), tabletki, 80 mg + 10 mg, 28 szt., kod EAN 5909991338787

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Teldipin będzie on dostępny w aptece na receptę w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, przy poziomie odpłatności 30%.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwale podwyższenie ciśnienia tętniczego bez jednoznacznej przyczyny. Przyjmuje się, że prawidłowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego to poniżej 140 mm Hg, a rozkurczowego poniżej 90 mm Hg. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce wynosi ok. 32%, natomiast nadciśnienie tętnicze pierwotne dotyczy ponad 90% z tych przypadków. Częściej występuje u mężczyzn (35%) niż u kobiet (29%). Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego powinno być oparte na minimum dwóch pomiarach wykonywanych w odstępie kilku miesięcy.

Podstawowe leczenie obejmuje zmianę stylu życia, zwalczanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz leki hipotensyjne. Główne grupy leków przeciwnadciśnieniowych to: diuretyki, beta-blokery, antagoniści kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensynowego. Skuteczność obniżania ciśnienia wśród leków z tych grup jest podobna.

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną dla produktu złożonego Teldipin we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca wskazał terapię skojarzoną telmisartanem i amlodypiną stosowaną w oddzielnych produktach. Zarówno telmisartan (antagonista receptora angiotensyny) jak i amlodypina (antagonista kanału wapniowego) to produkty z głównych grup leków hipotensyjnych zalecanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Są one również na liście leków refundowanych przez NFZ.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca przeprowadził ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku Teldipin (lek złożony: telmisartan+amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u chorych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Analiza główna obejmowała porównanie pośrednie TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC), wykonane na podstawie badań: *TEAMSTA-5* i *Littlejohn 2009* (wspólną referencję stanowiła AMLO5 lub AMLO10), *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009* (wspólną referencję stanowiła AMLO10), *TEAMSTA Severe HTN* i *Littlejohn 2009* (wspólną referencję stanowiła AMLO10 lub TELM80).

W porównaniu pośrednim oceniono skuteczność wnioskowanej technologii względem punktów końcowych takich jak: odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi, odpowiedź na leczenie na podstawie redukcji ciśnienia tętniczego krwi, zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi. Przeprowadzone porównania w przeważającej części nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ww. punktów końcowych. Brak różnic odnotowano nie tylko w populacji ogólnej, ale również w subpopulacjach z ciężkim ciśnieniem oraz z cukrzycą.

Istotnym ograniczeniem przedłożonej analizy jest brak badań na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie porównania bezpośredniego interwencji badanej względem wybranego komparatora, natomiast

badania włączone do przeglądu na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie nie odpowiadają w pełni precyzyjnie populacji wnioskowanej. Chorzy włączeni do badań uprzednio stosowali głównie amlodypinę w monoterapii, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy zmiany terapii skojarzonej TELM+AMLO na lek złożony w tych samych dawkach gdy ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane.

Analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa (porównanie pośrednie w odniesieniu do częstości występowania obrzęku obwodowego) w większości wniosków nie wykazała znamienych różnic pomiędzy TELM+AMLO w postaci leku złożonego względem TELM+AMLO w formie terapii skojarzonej (preparaty oddzielne).

Z danych pochodzących z badań randomizowanych: TEAMSTA-5, TEAMSTA-10, TEAMSTA Severe HTN oraz TEAMSTA Diabetes wynika, że w grupach otrzymujących lek złożony zdarzenia niepożądane ogółem występowały z częstością około 18-42%. Większość ze zdarzeń miała charakter łagodny (<25%), a zdarzenia o ciężkim nasileniu występowały ogółem u <2% badanych. Ponadto zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych otrzymujących leczenie złożone z wykorzystaniem wyższych dawek TELM+AMLO oraz u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 oraz z ciężkim nadciśnieniem tętniczym.

Zgodnie z wynikami otwartych, jednoramiennych badań długookresowych TEAMSTA-5 follow-up, TEAMSTA-10 follow-up, zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 39,0% chorych stosujących TELM40 i AMLO5 (preparat złożony) oraz u 50,6% chorych stosujących TELM80 i AMLO5 (preparat złożony).

Zgodnie z ChPL Teldipin do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem amlodypiny należy: obrzęk. Z kolei często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: senność, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy, duszność, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, zmęczenie oraz astenia. W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z nadciśnieniem, całkowita częstość występowania działań niepożądanych podczas podawania telmisartanu była zazwyczaj porównywalna z grupą placebo (41,4% vs 43,9%). Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku to reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy (mogą wystąpić rzadko, $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) oraz ostra niewydolność nerek.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W przedłożonej analizie ekonomicznej porównywano efektywność kosztową refundacji produktu Teldipin z terapią skojarzoną telmisartanem i amlodypiną w oddzielnych produktach. Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów oraz dodatkowo analizę konsekwencji kosztów.

Wyniki CMA w wariancie podstawowym pokazują, że stosowanie leku Teldipin w miejsce terapii skojarzonej TELM+AMLO jest tańsze i tak samo skuteczne, zarówno z perspektywy wspólnej, jak i z perspektywy płatnika publicznego. Oszacowany koszt inkrementalny wyniósł ok. [redacted] zł z perspektywy płatnika publicznego oraz ok. [redacted] zł z perspektywy wspólnej. Analitycy Agencji uznali, iż w analizowanym problemie decyzyjnym istotne jest przedstawienie perspektywy pacjenta, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne, z których wynika, że z perspektywy pacjenta koszty inkrementalne w rocznym horyzoncie czasowym wzrastają o ok. [redacted] zł oraz o ok. [redacted] zł w horyzoncie miesięcznym, a zatem wzrost wydatków dla pacjenta jest stosunkowo niewielki.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że Teldipin staje się terapią mniej opłacalną od komparatora w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej (koszt inkrementalny z perspektywy płatnika publicznego: [redacted] zł) oraz w przypadku założenia minimalnego kosztu terapii skojarzonej TELM+AMLO za 1 tabletkę TELM i 1 tabletkę AMLO (koszt inkrementalny z perspektywy wspólnej: [redacted] zł).

Ponieważ nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica kosztów terapii wnioskowanej i opcjonalnej równa jest zero (z perspektywy wspólnej: od 17,74 zł do 35,45 zł – wartości wyższe niż ceny wnioskowane).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że po objęciu refundacją produktu leczniczego Teldipin i włączeniu do grupy limitowej 45.0 z 30% poziomem odpłatności, wydatki z perspektywy NFZ zmniejszą się o ok. [redacted] zł w I. roku i ok. [redacted] zł w II. roku refundacji, a z perspektywy wspólnej – ok. [redacted] zł w I. roku i ok. [redacted] zł w II. roku refundacji. Natomiast z perspektywy świadczeniobiorcy, zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, wydatki wzrosną o ok. [redacted] zł w I. roku i ok. [redacted] zł w II. roku refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla ocenianej technologii. Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje dla leku Twynsta, będącego lekiem oryginalnym w stosunku do Teldipinu. W rekomendacji CADTH z 2011 roku zwracano uwagę głównie na biorównoważność produktu złożonego i stosowanych razem produktów prostych, zawierających te same substancje czynne oraz niższy koszt produktu złożonego w stosunku do terapii skojarzonej. Z kolei w australijskiej rekomendacji PBAC zalecono obniżenie ceny leku złożonego do poziomu nieprzekraczającego kosztu terapii skojarzonej TELM i AMLO w analogicznych dawkach.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Brak uwzględnienia wyników badania NCT00618774 (1235.16), którego pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena odsetka pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych w 52-tygodniowym okresie obserwacji (wyniki badania dostępne m.in. stronach https://www.clinicaltrials.gov , https://trials.boehringer-ingelheim.com). Wnioskodawca uznała za zasadne włączenie jedynie badań, w których chorzy rasy kaukaskiej stanowili większość (s. 27 AKL), którego to warunku powyższe badanie nie spełnia (przeprowadzono je w Japonii), jednakże ze względu na długi okres obserwacji powinno być uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.	TAK	Uzupełniono
W BIA wykorzystano nieaktualne na dzień złożenia wniosku komunikaty DGL NFZ – w dn. 23.02.2018 opublikowano dane refundacyjne za okres styczeń-listopad 2017;	TAK	Zaktualizowano
Dla prezentacji produktu leczniczego Teldipin (telmisartanum + amlodipinum), tabletki 40 mg + 5 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991338541, wykorzystano nieaktualne na dzień złożenia wniosku obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – w dn. 1.03.2018 r. (data złożenia wniosku) obowiązywało obwieszczenie z dn. 26.02.2018 r.	TAK	Zaktualizowano
Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie klinicznej nie podano współczynnika zapadalności odnoszącego się do stanu klinicznego wskazanego we wniosku.	TAK	Uzupełniono
Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). W AE i BIA wykorzystano dane dotyczące wielkości udziałów poszczególnych prezentacji leku Teldipin, jednak źródło ich pochodzenia nie zostało wskazane w sposób umożliwiający weryfikację („dane od Zamawiającego” s. 28 AE, s. 28 BIA).	?	W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie dotyczące wykorzystanych założeń, aczkolwiek w opinii analityków nie jest ono wystarczające.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nd

Analiza problemu decyzyjnego: nd

Analiza kliniczna:

- nie przedstawiono oddzielnie wyników analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej.

Analiza ekonomiczna: nd.

Analiza wpływu na budżet:

- Nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku, m.in. zalecane jest przedstawienie wyników dla różnych propozycji cenowych ocenianego leku.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Littlejohn 2009	Littlejohn T. W., Majul C. R., Olvera R. i in., Original Research: Telmisartan Plus Amlodipine in Patients with Moderate or Severe Hypertension: Results from a Subgroup Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 4 × 4 Factorial Study, <i>Postgraduate Medicine</i> 2009, 121 (2): 5-14
Littlejohn 2009a	Littlejohn T. W., Majul C. R., Olvera R. i in., Results of Treatment With Telmisartan-Amlodipine in Hypertensive Patients, <i>The Journal of Clinical Hypertension</i> 2009, 11 (4): 207-213
Littlejohn 2009b	White, William B., et al. "Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1–2 hypertension." <i>Blood pressure monitoring</i> 15.4 (2010): 205-212.
Neldam 2011	Neldam S., Lang M., Jones R., Telmisartan and Amlodipine Single-Pill Combinations vs Amlodipine Monotherapy for Superior Blood Pressure Lowering and Improved Tolerability in Patients With Uncontrolled Hypertension: Results of the TEAMSTA-5 Study, <i>The Journal of Clinical Hypertension</i> 2011, 13 (7): 459-466
Neldam 2011a	Neldam S., Edwards C., Jones R., Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study, <i>Current Medical Research & Opinion</i> 2011, 27 (11): 2145-2153
Neldam 2012	Neldam S., Edwards C., Lang M. i Jones R., Long-Term Tolerability and Efficacy of Single-Pill Combinations of Telmisartan 40–80 mg Plus Amlodipine 5 or 10 mg in Patients Whose Blood Pressure Was Not Initially Controlled by Amlodipine 5–10 mg: Open-Label, Long-Term Follow-Ups of the TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Studies, <i>Current Therapeutic Research</i> 2012, 71 (1-2): 65-84
Neldam 2013	Neldam S., Dahlof W., Oigman W., Schumacher H., Early combination therapy with telmisartan plus amlodipine for rapid achievement of blood pressure goals, <i>Int J Clin Pract</i> 2013, 67 (9): 843-852
Neutel 2012	Neutel J., Mancía G., Black H., i in., Single-Pill Combination of Telmisartan/Amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN Study, <i>The Journal of Clinical Hypertension</i> 2012, 14 (4): 206-215
Sharma 2012	Sharma A. M., Bakris G., Neutel J. M., i in., Single-Pill Combination of Telmisartan/Amlodipine Versus Amlodipine Monotherapy in Diabetic Hypertensive Patients: An 8-Week Randomized, Parallel-Group, Double-Blind Trial, <i>Clinical Therapeutics</i> 2012, 34 (3): 537-551
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
PTNT/PTK 2017	Tykarski A., et al., Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce. Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego., <i>arterial hypertension</i> 21.3 (2017): 105-115.
PTNT 2015	Tykarski A., et al., Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym—2015 rok., <i>Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce</i> 1.1 (2015): 1-70.
ESH 2013	Mancía G., et al., 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, <i>European Heart Journal</i> 34 (2013): 2159-2219.
WHO 2007	World Health Organization, <i>Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of cardiovascular risk</i> , (2007).
ISH ASH 2014	Weber M., et al., Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community., <i>The journal of clinical hypertension</i> 16.1 (2014): 14-26.
NICE 2016	Hypertension in adults: diagnosis and management. Clinical guideline. Published: 24 August 2011, nice.org.uk/guidance/cg127 [dostęp: 11.06.2018]
ACC 2017	Whelton P., et al., 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines., <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 71.19 (2018): e127-e248.
AMA JNC8 2014	James P., et al., 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)., <i>Jama</i> 311.5 (2014): 507-520.

NHFA 2016	National Health Foundation of Australia. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults – 2016. Melbourne: National Health Foundation of Australia, 2016
HAS 2015	Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Avis 4 novembre 2010, Twynsta 40 mg/5 mg, comprimé, Twynsta 40 mg/10 mg, comprimé, Twynsta 80 mg/5 mg, comprimé, Twynsta 80 mg/10 mg, comprimé, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2572185/fr/twynsta [data dostępu: 11.06.2018]
HAS 2010	Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Avis 15 decembre 2010, Twynsta 40 mg/5 mg, comprimés, Twynsta 40 mg/10 mg, comprimés, Twynsta 80 mg/5 mg, comprimés, Twynsta 80 mg/10 mg, comprimés, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1013263/fr/twynsta [data dostępu: 11.06.2018]
CADTH 2011	CDEC Final Recommendation – December 16, 2011, Telmisartan/Amlodipine (Twynsta – Boehringer Ingelheim Canada Ltd.) Indication: Essential Hypertension, https://www.cadth.ca/telmisartan-amlodipine-12 [data dostępu: 11.06.2018]
PBAC 2011	March 2011 PBAC Outcomes - Positive Recommendations, http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-03/positive-recommendations [data dostępu: 11.06.2018]
GBA 2018	Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX und X: Festbetragsgruppenbildung und Aktualisierung von Vergleichsgrößen – Kombinationen von Angiotensin-II-Antagonisten mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1, in Stufe 3, https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3205/ [data dostępu: 11.06.2018]
Pozostałe publikacje	
Athanasakis 2012	Athanasakis K., Souliotis K., Tountas Y., i in. A cost-utility analysis of hypertension treatment in Greece: assessing the impact of age, sex and smoking status, on outcomes. J Hypertens. 2012 Jan;30(1):227-34.
AWA Alortia 2014	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Alortia (losartan, amlodypina) we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji, Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4350-30/2014
AWA Candezek Combi 2017	Wniosek o objęcie refundacją leku Candezek Combi (kandesartan+amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach, Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.16.2017
AWA Sobycombi 2015	Wniosek o objęcie refundacją leku Sobycombi (bisoprolol + amlodypina) we wskazaniach: leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej. Analiza weryfikacyjna nr: AOTMiT-OT-4350-6/2015
Calvo 2012	Calvo, Carlos, et al. 546 chronotherapy with telmisartan/amlodipine and ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects. Journal of Hypertension, 2012, 30: e160.
ChPL Teldipin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Teldipin (lipiec 2017)
Golicki 2015	Golicki D., Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland, Pol Arch Med Wewn. 2015; 125(1-2): 18-26.
Kardas 2010	Kardas P., Fundacja na rzecz Wspierania Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny, Polskiego pacjenta portret własny, Raport o nieprzestrzeganiu zaleceń terapeutycznych przez polskich pacjentów: Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych na świecie i w Polsce, Warszawa, kwiecień 2010
Obwieszczenie MZ z dn. 26 kwietnia 2018 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.32)
Peng 2013	Peng, G. C., et al. Blood pressure lowering efficacy of telmisartan and amlodipine taking on the morning or at bedtime: ABPM results. Zhonghua xin xue guan bing za zhi, 2013, 41.6: 484-487.
Prejbisz 2018	Prejbisz A., Januszewicz A.: Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym w świetle wytycznych amerykańskich 2017. Med. Prakt., 2018: 2: 30–38
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 205/2014 z dnia 1 września 2014 r.	Rekomendacja nr 205/2014 z dnia 1 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tertens-AM (indapamidum+amlodipinum) 1,5 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991092597; Tertens-AM (indapamidum+amlodipinum), 1,5 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991092566 we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

Rekomendacja Prezesa AOTM nr 232/2014 z dnia 27 października 2014 r.	Rekomendacja nr 232/2014 z dnia 27 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105655, Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991105679, Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 90 tabl., kod EAN: 5909991105693, Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105723, Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991105747, Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 90 tabl., kod EAN: 5909991105761, Alortia (losartan, amlodypina), 100 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105785, Alortia (losartan, amlodypina), 100 mg, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105853, we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 28/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.	Rekomendacja nr 28/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 5 mg, 30 tabl.; Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 5 mg, 60 tabl.; Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 10 mg, 30 tabl.; Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 10 mg, 60 tabl.; Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 5 mg, 30 tabl.; Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 5 mg, 60 tabl.; Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 10 mg, 30 tabl.; Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 10 mg, 60 tabl. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 65/2017 z dnia 31 października 2017 r.	Rekomendacja nr 65/2017 z dnia 31 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 5 mg, 30 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 5 mg, 90 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 10 mg, 30 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 10 mg, 90 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 5 mg, 30 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 5 mg, 90 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 10 mg, 30 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 10 mg, 90 szt. we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 27/2013 z dnia 18 lutego 2013 r.	Rekomendacja nr 27/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Egiramlon, (ramiprilum+amlodipinum), we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze
Schwander 2009	Schwander B., Gradl B., Zöllner Y., i in. <i>Cost-utility analysis of eprosartan compared to enalapril in primary prevention and nitrendipine in secondary prevention in Europe—the HEALTH model.</i> Value Health. 2009 Sep;12(6):857-71.
Stanowisko RP nr 110/2017, nr 111/2017, nr 112/2017, nr 113/2017, nr 114/2017, nr 115/2017, nr 116/2017, nr 117/2017 z dnia 30 października 2017 r.	Stanowiska Rady Przejrzystości nr 110/2017, nr 111/2017, nr 112/2017, nr 113/2017, nr 114/2017, nr 115/2017, nr 116/2017, nr 117/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) (...) we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach
Stanowisko RP nr 255/2014, nr 256/2014 z dnia 1 września 2014 r.	Stanowiska Rady Przejrzystości nr 255/2014 i 256/2014 z dnia 1 września 2014 r. w sprawie oceny leku Tertens-AM (indapamidum + amlodipinum) (...) we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

<p>Stanowisko RP nr 305/2014, nr 306/2014, nr 307/2014, nr 308/2014, nr 309/2014, nr 310/2014, nr 311/2014, nr 312/2014 z dnia 27 października 2014 r.</p>	<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 305/2014, nr 306/2014, nr 307/2014, nr 308/2014, nr 309/2014, nr 310/2014, nr 311/2014, nr 312/2014 z dnia 27 października 2014 r. w sprawie oceny leku Alortia (losartan, amlodypina) (...) we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji</p>
<p>Stanowisko RP nr 40/2015, nr 41/2015, nr 42/2015, nr 43/2015, nr 44/2015, nr 45/2015, nr 46/2015, nr 47/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2015, nr 41/2015, nr 42/2015, nr 43/2015, nr 44/2015, nr 45/2015, nr 46/2015, nr 47/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Sobycombi (bisoprololi fumaras + amlodipinum), (...) we wskazaniu: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p>
<p>Stanowisko RP nr 41/2013, nr 42/2013, nr 43/2013, nr 44/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p>	<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 41/2013, 42/2013, 43/2013, 44/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) (...) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze</p>
<p>Suh 2014</p>	<p>Suh S. Y., et al., Efficacy and tolerability of amlodipine camsylate/losartan 5/100-mg versus losartan/hydrochlorothiazide 100/12.5-mg fixed-dose combination in hypertensive patients nonresponsive to losartan 100-mg monotherapy., Clinical therapeutics 36.10 (2014): 1402-1411.</p>
<p>Szczeklik 2016</p>	<p>Interna Szczeklika 2016. Kraków. Medycyna Praktyczna; 2016: str. 395, 397, 410, 423, 424, 439, 440</p>
<p>Takeya 2012</p>	<p>Takeya, Yasushi, et al. 572 effect of combination tablets with telmisartan and amlodipine in hypertensive patients: cotalo study. Journal of Hypertension, 2012, 30: e168.</p>
<p>Tykowski 2006</p>	<p>Tykowski, Andrzej, Katarzyna Kostka-Jeziorny, and Kalina Kawecka-Jaszcz. "Chronoterapia nadciśnienia tętniczego." Arterial Hypertension 10.4. 2006: 235-250.</p>
<p>Tykowski 2015</p>	<p>Tykowski A, Widecka K, Filipiak KJ. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Nadciśnienie tętnicze w Prakt. 2015;1:71-94.</p>
<p>Widecka 2008</p>	<p>Widecka K., Badanie ACCOMPLISH — terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego. Które połączenia są najlepsze?, Nadciśnienie Tętnicze 2008, 12 (3): 245-251</p>

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Teldipin stosowanego w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Warszawa 2018 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Teldipin stosowanego w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Warszawa 2018 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Teldipin stosowanego w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Warszawa 2018 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Teldipin stosowanego w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Warszawa 2018 r.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Teldipin zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 10 maja 2018 r. (OT.4330.7.2018.MZ.5).
- Załącznik 6. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Załącznik 6. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 55. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone								
Eposartan	Teveten, tabl. powł., 600 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990868414	27,65	29,03	6,10	30%	26,77
Irbesartan	Irprestan, tabl. powł., 150 mg	28 szt.	5909990747085	13,31	13,98	12,20	30%	8,95
	Irprestan, tabl. powł., 300 mg	28 szt.	5909990747122	26,61	27,94	24,40	30%	16,38
	Irprestan, tabletki powlekane, 300 mg	28 tabl.	5909991324575	18,25	19,16	24,40	30%	7,60
	Irprestan, tabl. powł., 75 mg	28 szt.	5909990747054	6,65	6,98	6,10	30%	4,72
Kandesartan cyleksetylu + amlodypina	Candezek Combi, kapsułki twarde, 16 + 10 mg	30 kaps.	5906414002140	26,32	27,64	26,14	30%	15,08
	Candezek Combi, kapsułki twarde, 16 + 10 mg	90 kaps.	5906414002171	80,42	84,44	78,41	30%	40,53
	Candezek Combi, kapsułki twarde, 16 + 5 mg	30 kaps.	5906414002089	26,32	27,64	26,14	30%	15,08
	Candezek Combi, kapsułki twarde, 16 + 5 mg	90 kaps.	5906414002119	80,42	84,44	78,41	30%	40,53
	Candezek Combi, kapsułki twarde, 8 + 10 mg	30 kaps.	5906414002027	17,86	18,75	13,07	30%	13,26
	Candezek Combi, kapsułki twarde, 8 + 10 mg	90 kaps.	5906414002058	54,45	57,17	39,21	30%	37,08
	Candezek Combi, kapsułki twarde, 8 + 5 mg	30 kaps.	5906414001969	14,40	15,12	13,07	30%	9,63
	Candezek Combi, kapsułki twarde, 8 + 5 mg	90 kaps.	5906414001990	44,04	46,24	39,21	30%	26,13
Kandesartan cyleksetylu	Atacand, tabl., 16 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990430123	29,33	30,80	24,40	30%	19,24
	Atacand, tabl., 8 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990430017	16,53	17,36	6,10	30%	15,10
	Atacand, tabl., 8 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990430024	18,09	18,99	12,20	30%	13,96
	Candepres, tabl., 16 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990739653	22,14	23,25	24,40	30%	11,69
	Candepres, tabl., 32 mg	28 tabl.	5909990739707	34,20	35,91	44,44	30%	13,33
	Candepres, tabl., 8 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990739592	11,07	11,62	12,20	30%	6,59
	Candesartan Genoptim, tabl., 16 mg	28 szt.	5909991306991	16,74	17,58	23,10	30%	6,93
	Candesartan Genoptim, tabl., 8 mg	28 szt.	5909991306885	8,40	8,82	12,20	30%	3,79
	Carzap, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990937172	19,44	20,41	24,40	30%	8,85
	Carzap, tabl., 16 mg	56 szt.	5909990937196	42,55	44,68	48,79	30%	19,06
	Carzap, tabl., 32 mg	28 tabl.	5909990937264	38,88	40,82	48,79	30%	15,20
	Carzap, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990937080	9,72	10,21	12,20	30%	5,18
	Carzap, tabl., 8 mg	56 szt.	5909990937103	21,28	22,34	24,40	30%	10,79
	Kandesar, tabl., 16 mg	28 szt.	5909990962945	19,44	20,41	24,40	30%	8,85
	Kandesar, tabl., 8 mg	28 szt.	5909990962839	9,72	10,21	12,20	30%	5,18
	Kangen, tabl., 16 mg	28 szt.	5909991020507	17,15	18,01	23,53	30%	7,06
	Karbis, tabl., 16 mg	28 szt.	5909990772193	23,22	24,38	24,40	30%	12,82
	Karbis, tabl., 16 mg	56 tabl.	5909990772209	42,34	44,46	48,79	30%	18,84
	Karbis, tabl., 32 mg	28 tabl.	5909990772230	42,34	44,46	48,79	30%	18,84
	Karbis, tabl., 8 mg	28 szt.	5909990772162	11,61	12,19	12,20	30%	7,16
	Karbis, tabl., 8 mg	56 tabl.	5909990772179	23,00	24,15	24,40	30%	12,59
	Ranacand, tabl., 16 mg	28 szt.	5909990801350	22,68	23,81	24,40	30%	12,25
	Ranacand, tabl., 8 mg	28 szt.	5909990801367	11,99	12,59	12,20	30%	7,56
Kandesartan cyleksetylu + hydrochlorotia zyd	Candepres HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	5909990800629	21,60	22,68	24,40	30%	11,12
	Candepres HCT, tabl., 32+12,5 mg	28 szt.	5909991063702	39,96	41,96	48,79	30%	16,34

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Candepres HCT, tabl., 32+25 mg	28 szt.	5909991064051	39,96	41,96	48,79	30%	16,34
	Candepres HCT, tabl., 8+12,5 mg	28 szt.	5909990800360	10,80	11,34	12,20	30%	6,31
	Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	5909990957255	21,28	22,34	24,40	30%	10,79
	Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	56 szt.	5909990957279	42,55	44,68	48,79	30%	19,06
	Carzap HCT, tabletki, 32+12,5 mg	28 tabl.	5909991057596	39,42	41,39	48,79	30%	15,77
	Carzap HCT, tabletki, 32+25 mg	28 tabl.	5909991058609	39,42	41,39	48,79	30%	15,77
	Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg	28 szt.	5909990957170	10,64	11,17	12,20	30%	6,14
	Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg	56 szt.	5909990957194	21,28	22,34	24,40	30%	10,79
	Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	5909990865178	23,22	24,38	24,40	30%	12,82
	Karbicombi, tabl. powl., 16+12,5 mg	56 szt.	5909990865185	43,20	45,36	48,79	30%	19,74
	Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	84 szt.	5909991136840	64,58	67,81	73,19	30%	27,12
	Karbicombi, tabl. powl., 32+12,5 mg	28 szt.	5909990865222	47,84	50,23	48,79	30%	24,61
	Karbicombi, tabl. powl., 32+25 mg	28 szt.	5909990865260	47,84	50,23	48,79	30%	24,61
	Karbicombi, tabl. powl., 8+12,5 mg	28 szt.	5909990865130	10,26	10,77	12,20	30%	5,74
	Karbicombi, tabl. powl., 8+12,5 mg	56 szt.	5909990865147	21,60	22,68	24,40	30%	11,12
	Karbicombi, tabl., 8+12,5 mg	84 szt.	5909991136833	32,29	33,90	36,59	30%	15,32
Losartan	Apo-Lozart, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990702886	10,80	11,34	12,20	30%	6,31
	Cozaar, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991073428	22,12	23,23	24,40	30%	11,67
	Cozaar, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990674411	12,96	13,61	12,20	30%	8,58
	Lakea, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991108212	11,88	12,47	13,07	30%	6,98
	Loreblok, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	5909990770601	7,56	7,94	11,45	30%	3,44
	Lorista, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5909991272340	10,78	11,32	16,84	30%	5,05
	Lorista, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990638659	20,47	21,49	24,40	30%	9,93
	Lorista, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	5909991268404	5,39	5,66	9,17	30%	2,75
	Lorista, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990818914	10,26	10,77	12,20	30%	5,74
	Lorista, tabl. powl., 50 mg	56 szt.	5909991268411	10,78	11,32	16,84	30%	5,05
	Lorista, tabl. powl., 50 mg	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	5909990649112	22,87	24,01	24,40	30%	12,45
	Lorista, tabl. powl., 50 mg	84 szt.	5909991268428	16,17	16,98	24,01	30%	7,20
	Lorista, tabl. powl., 50 mg	84 szt. (6 blist.po 14 szt.)	5909990649129	25,92	27,22	34,25	30%	10,28
	Losacor, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991055110	11,56	12,14	13,07	30%	6,65
	Losagen, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990639885	7,13	7,49	11,01	30%	3,30
	Losartan Bluefish, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	5909990760770	5,40	5,67	9,18	30%	2,75
	Losartan Genoptim, tabletki powlekane, 100 mg	28 tabl.	5909991297060	10,69	11,22	16,74	30%	5,02
	Losartan Genoptim, tabletki powlekane, 50 mg	28 tabl.	5909991296940	5,35	5,62	9,13	30%	2,74
	Losartan KRKA, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	5909990956647	10,26	10,77	12,20	30%	5,74
	Losartan KRKA, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	5909990956654	11,01	11,56	13,07	30%	6,07
Losartanum 123ratio, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	5909990862238	7,38	7,75	11,41	30%	3,42	
Losartic, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990621439	10,80	11,34	12,20	30%	6,31	
Lozap 50, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	5909990573905	12,96	13,61	13,07	30%	8,12	
Presartan, tabl. powl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990724352	20,52	21,55	26,14	30%	8,99	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Presartan, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990724345	8,64	9,07	12,73	30%	3,82
	Rasoltan 50 mg, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990085644	7,13	7,49	11,01	30%	3,30
	Xartan, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990481118	18,79	19,73	13,07	30%	14,24
	Zeprez, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990887194	7,13	7,49	11,16	30%	3,35
Losartan + amlodypina	Alortia, tabl. powł., 100+10 mg	30 szt.	5909991105853	23,72	24,91	26,14	30%	12,34
	Alortia, tabl. powł., 100+5 mg	30 szt.	5909991105785	23,72	24,91	26,14	30%	12,34
	Alortia, tabl. powł., 50+10 mg	30 szt.	5909991105723	11,86	12,45	13,07	30%	6,96
	Alortia, tabl. powł., 50+10 mg	60 szt.	5909991105747	23,72	24,91	26,14	30%	12,34
	Alortia, tabl. powł., 50+10 mg	90 szt.	5909991105761	35,58	37,36	39,21	30%	17,26
	Alortia, tabl. powł., 50+5 mg	30 szt.	5909991105655	11,86	12,45	13,07	30%	6,96
	Alortia, tabl. powł., 50+5 mg	60 szt.	5909991105679	23,72	24,91	26,14	30%	12,34
	Alortia, tabl. powł., 50+5 mg	90 szt.	5909991105693	35,58	37,36	39,21	30%	17,26
Losartan+ hydrochlorotiazyd	Hyzaar, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990433612	12,96	13,61	12,20	30%	8,58
	Hyzaar Forte, tabl. powł., 100+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990970513	22,12	23,23	24,40	30%	11,67
	Loreblok HCT, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt.	5909990778843	10,26	10,77	12,20	30%	5,74
	Lorista H, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990337392	10,26	10,77	12,20	30%	5,74
	Lorista H, tabl. powł., 50+12,5 mg	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	5909990686339	22,87	24,01	24,40	30%	12,45
	Lorista H, tabl. powł., 50+12,5 mg	84 szt. (6 blist.po 14 szt.)	5909990686360	30,78	32,32	36,59	30%	13,74
	Lorista HD, tabl. powł., 100+25 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990645565	20,47	21,49	24,40	30%	9,93
	Lorista HL, tabl. powł., 100+12,5 mg	28 szt.	5909990816484	23,49	24,66	24,40	30%	13,10
	Losacor HCT, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990729685	11,07	11,62	12,20	30%	6,59
	Losartan + HCT Genoptim, tabl. powł., 100+25 mg	28 szt.	5909991303082	10,63	11,16	16,68	30%	5,00
	Losartan + HCT Genoptim, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt.	5909991302931	5,36	5,63	9,14	30%	2,74
	Losartan HCT Bluefish, tabl. powł., 100+25 mg	28 tabl.	5909990810796	10,04	10,54	16,06	30%	4,82
	Losartan HCT Bluefish, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt.	5909990810758	5,40	5,67	9,18	30%	2,75
	Losartan Hydrochlorotiazyd KRKA, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt.	5909990822980	9,98	10,48	12,20	30%	5,45
	Lozap HCT, tabl. powł., 50+12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990611980	12,96	13,61	13,07	30%	8,12
	Presartan H, tabl. powł., 100+25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721894	23,22	24,38	26,14	30%	11,82
	Presartan H, tabl. powł., 50+12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721641	11,34	11,91	13,07	30%	6,42
	Xartan HCT, tabl. powł., 100+25 mg	28 szt.	5909990925971	14,86	15,60	21,12	30%	6,34
	Xartan HCT, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt.	5909990925964	7,43	7,80	11,31	30%	3,39
Telmisartan	Actelsar, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990891832	10,22	10,73	12,20	30%	5,71
	Actelsar, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990891863	20,47	21,49	24,40	30%	9,93
	Micardis, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990440726	25,81	27,10	12,20	30%	22,07
	Micardis, tabl., 80 mg	14 szt.	5909990440818	20,52	21,55	12,20	30%	16,52
	Micardis, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990440825	30,24	31,75	24,40	30%	20,19
	Polsart, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990936670	13,21	13,87	12,20	30%	8,84
	Polsart, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990936700	26,42	27,74	24,40	30%	16,19
	Pritor, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990463428	28,08	29,48	12,20	30%	24,45
	Pritor, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990463527	32,35	33,97	24,40	30%	22,41
	Telmabax, tabl., 40 mg	28 szt.	5909991060220	9,40	9,87	12,20	30%	4,84
	Telmabax, tabl., 80 mg	28 szt.	5909991060268	18,79	19,73	24,40	30%	8,17

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	
	Telmisartan Apotex, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990992058	10,22	10,73	12,20	30%	5,71	
	Telmisartan Apotex, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990992065	20,52	21,55	24,40	30%	9,99	
	Telmisartan EGIS, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909991036768	10,21	10,72	12,20	30%	5,69	
	Telmisartan EGIS, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	5909991036867	20,41	21,43	24,40	30%	9,87	
	Telmisartan EGIS, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	5909991229801	18,36	19,28	24,40	30%	7,72	
	Telmisartan Mylan, tabl., 40 mg	28 szt.	5909991018429	8,64	9,07	12,20	30%	4,04	
	Telmisartan Mylan, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909991018436	20,41	21,43	24,40	30%	9,87	
	Telmisartan Sandoz, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990840472	12,96	13,61	12,20	30%	8,58	
	Telmisartan Sandoz, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990840557	25,92	27,22	24,40	30%	15,66	
	Telmisartanum 123ratio, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990821839	9,72	10,21	12,20	30%	5,18	
	Telmisartanum 123ratio, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990821792	18,82	19,76	24,40	30%	8,20	
	Telmix, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990974863	12,33	12,95	12,20	30%	7,92	
	Telmix, tabl., 40 mg	56 tabl.	5909990974887	20,30	21,32	24,40	30%	9,76	
	Telmix, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990974979	24,67	25,90	24,40	30%	14,34	
	Telmix, tabl., 80 mg	56 tabl.	5909990974993	40,61	42,64	48,79	30%	17,02	
	Telmizek, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990902002	13,61	14,29	12,20	30%	9,26	
	Telmizek, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990902095	27,00	28,35	24,40	30%	16,79	
	Tezeo, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990818082	12,92	13,57	12,20	30%	8,53	
	Tezeo, tabl., 40 mg	56 szt.	5909991086626	20,43	21,45	24,40	30%	9,89	
	Tezeo, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990818150	25,79	27,08	24,40	30%	15,52	
	Tezeo, tabl., 80 mg	56 szt.	5909991086633	40,87	42,91	48,79	30%	17,29	
	Tolura, tabl., 40 mg	56 tabl.	5909997077628	25,22	26,48	24,40	30%	14,92	
	Tolura, tabl., 40 mg	84 szt.	5909997077635	30,62	32,15	36,59	30%	13,57	
	Tolura, tabl., 80 mg	56 tabl.	5909997077697	50,44	52,96	48,79	30%	27,34	
	Tolura, tabl., 80 mg	84 szt.	5909997077703	61,24	64,30	73,19	30%	23,61	
	Tolura 40 mg tabletki, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909997077604	13,55	14,23	12,20	30%	9,20	
	Tolura 80 mg tabletki, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909997077673	26,19	27,50	24,40	30%	15,94	
	Zanacodar, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990941841	8,64	9,07	12,20	30%	4,04	
	Zanacodar, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990941926	17,28	18,14	23,66	30%	7,10	
	Telmisartan + hydrochlorotia zyd	Actelsar HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	5909991056247	24,79	26,03	24,40	30%	14,47
		Actelsar HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	5909991056773	24,79	26,03	24,40	30%	14,47
		Gisartan, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	5909991079802	12,31	12,93	12,20	30%	7,90
Gisartan, tabl., 80+12,5 mg		28 szt.	5909991080051	25,27	26,53	24,40	30%	14,96	
Gisartan, tabl., 80+25 mg		28 szt.	5909991080174	25,27	26,53	24,40	30%	14,96	
MicardisPlus, tabl., 80+12,5 mg		28 szt.	5909991020026	36,72	38,56	24,40	30%	27,00	
MicardisPlus, tabl., 80+25 mg		14 szt.	5909990653010	23,76	24,95	12,20	30%	19,92	
MicardisPlus, tabl., 80+25 mg		28 szt.	5909990653027	39,96	41,96	24,40	30%	30,40	
Polsart Plus, tabl., 40+12,5 mg		28 szt.	5909991079451	12,40	13,02	12,20	30%	7,99	
Polsart Plus, tabl., 80+12,5 mg		28 szt.	5909991079598	24,80	26,04	24,40	30%	14,48	
Polsart Plus, tabl., 80+25 mg		28 szt.	5909991079703	24,80	26,04	24,40	30%	14,48	
PritorPlus, tabl., 40+12,5 mg		28 szt.	5909991068325	30,24	31,75	12,20	30%	26,72	
PritorPlus, tabl., 80+12,5 mg		28 szt.	5909991068424	39,42	41,39	24,40	30%	29,83	
PritorPlus, tabl., 80+25 mg		28 szt.	5909990644834	39,42	41,39	24,40	30%	29,83	
Telhyd, tabl., 40+12,5 mg		28 szt.	5909991268770	12,21	12,82	12,20	30%	7,79	
Telhyd, tabl., 80+12,5 mg		28 szt.	5909991268787	24,43	25,65	24,40	30%	14,09	
Telhyd, tabl., 80+25 mg		28 szt.	5909991268794	24,43	25,65	24,40	30%	14,09	
Telmidon, tabl., 40+12,5 mg		28 szt.	5909991283032	9,72	10,21	12,20	30%	5,18	
Telmidon, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	5909991283056	19,44	20,41	24,40	30%	8,85		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	
	Telmidon, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	5909991283148	38,88	40,82	48,79	30%	15,20	
	Telmidon, tabl., 80+25 mg	28 szt.	5909991283308	19,44	20,41	24,40	30%	8,85	
	Telmidon, tabl., 80+25 mg	56 szt.	5909991283322	38,88	40,82	48,79	30%	15,20	
	Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	5909991073732	12,29	12,90	12,20	30%	7,87	
	Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	5909991073848	25,92	27,22	24,40	30%	15,66	
	Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 80+25 mg	28 szt.	5909991073909	25,92	27,22	24,40	30%	15,66	
	Telmizek HCT, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	5909991082338	13,82	14,51	12,20	30%	9,49	
	Telmizek HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	5909991082529	27,65	29,03	24,40	30%	17,47	
	Telmizek HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	5909991082598	27,65	29,03	24,40	30%	17,47	
	Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	5909991095994	12,92	13,57	12,20	30%	8,53	
	Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	5909991096007	25,79	27,08	24,40	30%	15,52	
	Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	5909991096038	25,79	27,08	24,40	30%	15,52	
	Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	5909991096045	51,58	54,16	48,79	30%	28,54	
	Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	5909991096069	25,79	27,08	24,40	30%	15,52	
	Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg	56 szt.	5909991096076	51,58	54,16	48,79	30%	28,54	
	Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	5909991045180	13,82	14,51	12,20	30%	9,49	
	Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	5909991045203	27,64	29,02	24,40	30%	17,46	
	Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	84 szt.	5909991045265	41,04	43,09	36,59	30%	24,51	
	Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	5909991045692	27,64	29,02	24,40	30%	17,46	
	Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	5909991045722	55,27	58,03	48,79	30%	32,41	
	Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	84 szt.	5909991045746	82,08	86,18	73,19	30%	45,49	
	Tolucombi, tabl., 80+25 mg	28 szt.	5909991045807	27,64	29,02	24,40	30%	17,46	
	Tolucombi, tabl., 80+25 mg	56 szt.	5909991045852	55,27	58,03	48,79	30%	32,41	
	Tolucombi, tabl., 80+25 mg	84 szt.	5909991045876	82,08	86,18	73,19	30%	45,49	
	Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	5909991226381	12,29	12,90	12,20	30%	7,87	
	Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	5909991226398	24,60	25,83	24,40	30%	14,27	
	Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg	28 szt.	5909991226404	24,60	25,83	24,40	30%	14,27	
	Walsartan	Apo-Valsart, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990870905	16,42	17,24	22,76	30%	6,83
		Apo-Valsart, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990870561	10,37	10,89	12,20	30%	5,86
		Avasart, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990773763	20,20	21,21	24,40	30%	9,65
Avasart, tabl. powl., 80 mg		28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990773695	10,26	10,77	12,20	30%	5,74	
Awalone, tabletki powlekane, 160 mg		28 tabl.	5909990688739	15,01	15,76	21,28	30%	6,38	
Awalone, tabletki powlekane, 80 mg		28 tabl.	5909990688548	7,51	7,89	11,40	30%	3,42	
Axudan, tabl. powl., 160 mg		28 szt.	5909991230395	15,66	16,44	21,96	30%	6,59	
Axudan, tabl. powl., 160 mg		28 szt.	5909991225971	16,39	17,21	22,74	30%	6,82	
Axudan, tabl. powl., 160 mg		28 szt.	5909990831067	21,60	22,68	24,40	30%	11,12	
Axudan, tabletki powlekane, 160 mg		28 tabl.	5909991253912	14,31	15,03	20,55	30%	6,17	
Axudan, tabl. powl., 160 mg		56 szt.	5909990831081	32,40	34,02	42,55	30%	12,77	
Axudan, tabl. powl., 320 mg		28 szt.	5909990831159	37,80	39,69	48,22	30%	14,47	
Axudan, tabl. powl., 80 mg		28 szt.	5909991225988	8,19	8,60	12,11	30%	3,63	
Axudan, tabl. powl., 80 mg		28 szt.	5909990830961	10,80	11,34	12,20	30%	6,31	
Axudan, tabletki powlekane, 80 mg		28 tabl.	5909991253226	7,40	7,77	11,28	30%	3,38	
Axudan, tabl. powl., 80 mg		56 szt.	5909990830985	16,20	17,01	22,53	30%	6,76	
Bespres, tabl. powl., 160 mg		28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990751877	20,41	21,43	24,40	30%	9,87	
Bespres, tabletki powlekane, 160 mg		28 tabl.	5909991350680	14,04	14,74	20,26	30%	6,08	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Bespres, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990751594	10,21	10,72	12,20	30%	5,69
	Diovan, tabl. powł., 160 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990929238	15,12	15,88	12,20	30%	10,85
	Diovan, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990929214	30,24	31,75	24,40	30%	20,19
	Diovan, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990929115	19,99	20,99	12,20	30%	15,97
	Ivisart, tabl., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990686254	15,65	16,43	21,95	30%	6,59
	Ivisart, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990685981	7,69	8,07	11,58	30%	3,47
	Nortivan, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909990726844	18,36	19,28	24,40	30%	7,72
	Nortivan, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	5909990726776	9,72	10,21	12,20	30%	5,18
	Nortivan Neo, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	5909991055929	14,90	15,65	21,17	30%	6,35
	Nortivan Neo, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	5909991055899	7,45	7,82	11,33	30%	3,40
	Tensart, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990682065	19,82	20,81	24,40	30%	9,25
	Tensart, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990681877	11,34	11,91	12,20	30%	6,88
	Valorion, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	5909991299590	15,01	15,76	21,28	30%	6,38
	Valorion, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	5909991299583	7,51	7,89	11,40	30%	3,42
	Valsacor 160, tabl. powł., 160 mg	60 szt.	5909990818983	44,82	47,06	52,28	30%	19,27
	Valsacor 160 mg tabletki, tabl. powł., 160 mg	90 szt.	5909990818990	64,80	68,04	78,41	30%	24,12
	Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990074969	20,95	22,00	24,40	30%	10,44
	Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 320 mg	28 szt.	5909990779147	42,12	44,23	48,79	30%	18,61
	Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 320 mg	28 szt.	5909991261801	30,77	32,31	40,84	30%	12,25
	Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 320 mg	28 szt.	5909991216306	38,88	40,82	48,79	30%	15,20
	Valsacor 80, tabl. powł., 80 mg	60 szt.	5909990818853	22,68	23,81	26,14	30%	11,25
	Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990074945	10,69	11,22	12,20	30%	6,19
	Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 80 mg	90 szt.	5909990818860	32,40	34,02	39,21	30%	13,92
	Valsargen, kaps. twarde, 160 mg	28 szt.	5909990857081	14,89	15,63	21,15	30%	6,35
	Valsargen, kaps. twarde, 80 mg	28 szt.	5909990856954	7,50	7,88	11,39	30%	3,42
	Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 160 mg	28 szt.	5909990810697	16,51	17,34	22,86	30%	6,86
	Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 80 mg	28 szt.	5909990810635	8,53	8,96	12,20	30%	3,93
	Valsartan Aurobindo, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909990986057	14,90	15,65	21,17	30%	6,35
	Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	5909991266455	14,99	15,74	21,26	30%	6,38
	Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 160 mg	56 tabl.	5909991266479	29,98	31,48	40,01	30%	12,00
	Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	5909991266387	7,50	7,88	11,39	30%	3,42
	Valsotens, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909990693276	16,96	17,81	23,33	30%	7,00
	Valtap, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909990804580	21,60	22,68	24,40	30%	11,12
	Valtap, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	5909991344375	14,04	14,74	20,26	30%	6,08
	Valtap, tabl. powł., 160 mg	56 szt.	5909991088118	34,34	36,06	44,59	30%	13,38
	Valtap, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	5909990804542	10,80	11,34	12,20	30%	6,31
	Valtap, tabl. powł., 80 mg	56 szt.	5909991088101	16,41	17,23	22,75	30%	6,83
	Valzek, tabl., 160 mg	28 tabl.	5909991202330	18,58	19,51	24,40	30%	7,94
	Valzek, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909991202286	9,29	9,75	12,20	30%	4,72
	Vanatex, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909990827480	21,60	22,68	24,40	30%	11,12

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Vanatex, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	5909990827459	10,80	11,34	12,20	30%	6,31
	Walsartan KRKA, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	5909991003081	20,17	21,18	24,40	30%	9,62
	Walsartan KRKA, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	5909991002794	10,09	10,59	12,20	30%	5,56
Walsartan + hydrochlorotia zyd	ApoValsart HCT, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	5909991028688	19,35	20,32	24,40	30%	8,75
	Awalten, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	5909991077341	16,77	17,61	23,13	30%	6,94
	Awalten, tabl. powł., 160+12,5 mg	56 szt.	5909991077372	34,32	36,04	44,57	30%	13,37
	Awalten, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	5909991242893	16,77	17,61	23,13	30%	6,94
	Awalten, tabl. powł., 160+25 mg	56 szt.	5909991242916	34,21	35,92	44,45	30%	13,34
	Awalten, tabl. powł., 320+12,5 mg	28 szt.	5909991077655	37,78	39,67	48,20	30%	14,46
	Awalten, tabl. powł., 320+25 mg	28 szt.	5909991077792	37,78	39,67	48,20	30%	14,46
	Awalten, tabl. powł., 80+12,5 mg	28 szt.	5909991242787	9,44	9,91	12,20	30%	4,88
	Axudan HCT, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	5909991230234	17,01	17,86	23,38	30%	7,01
	Axudan HCT, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	5909990829989	21,60	22,68	24,40	30%	11,12
	Axudan HCT, tabletki powlekane, 160+12,5 mg	28 tabl.	5909991251857	14,31	15,03	20,55	30%	6,17
	Axudan HCT, tabl. powł., 160+12,5 mg	56 szt.	5909990830008	34,56	36,29	44,82	30%	13,45
	Axudan HCT, tabletki powlekane, 160+12,5 mg mg	28 szt.	5909991340131	13,99	14,69	20,21	30%	6,06
	Axudan HCT, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 szt.	5909991340186	13,99	14,69	20,21	30%	6,06
	Axudan HCT, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	5909991230333	17,01	17,86	23,38	30%	7,01
	Axudan HCT, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	5909990830107	21,60	22,68	24,40	30%	11,12
	Axudan HCT, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 tabl.	5909991254407	14,31	15,03	20,55	30%	6,17
	Axudan HCT, tabl. powł., 160+25 mg	56 szt.	5909990830138	35,83	37,62	46,15	30%	13,85
	Axudan HCT, tabl. powł., 320+12,5 mg	28 szt.	5909990830176	37,80	39,69	48,22	30%	14,47
	Axudan HCT, tabl. powł., 320+25 mg	28 szt.	5909990830244	37,80	39,69	48,22	30%	14,47
	Axudan HCT, tabletki powlekane, 320+25 mg	28 szt.	5909991325749	28,62	30,05	38,58	30%	11,57
	Axudan HCT, tabletki powlekane, 80+12,5 mg	28 szt.	5909991325572	7,15	7,51	11,02	30%	3,31
	Axudan HCT, tabl. powł., 80+12,5 mg	28 szt.	5909990829927	10,80	11,34	12,20	30%	6,31
	Axudan HCT, tabl. powł., 80+12,5 mg	56 szt.	5909990829941	17,92	18,82	24,34	30%	7,30
	Co-Bespres, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	5909990874255	21,60	22,68	24,40	30%	11,12
	Co-Bespres, tabl. powł., 160+25 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990740857	10,80	11,34	12,20	30%	6,31
	Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	14 tabl.	5909991305932	7,99	8,39	11,90	30%	3,57
	Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 szt.	5909991351090	13,99	14,69	20,21	30%	6,06
	Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 szt.	5909991343989	13,01	13,66	19,18	30%	5,75
	Co-Bespres, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	5909991282028	17,01	17,86	23,38	30%	7,01
	Co-Bespres, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990740864	21,60	22,68	24,40	30%	11,12
	Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 tabl.	5909991305949	15,98	16,78	22,30	30%	6,69
	Co-Bespres, tabl. powł., 80+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990740833	10,26	10,77	12,20	30%	5,74
Co-Diovan, tabl. powł., 160+25 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909991062927	15,12	15,88	12,20	30%	10,85	
Co-Nortivan, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	5909990772452	19,44	20,41	24,40	30%	8,85	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Co-Nortivan, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	5909990772506	19,44	20,41	24,40	30%	8,85
	Co-Nortivan, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 szt.	5909990772292	9,07	9,52	12,20	30%	4,48
	Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990740246	20,95	22,00	24,40	30%	10,44
	Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg	56 tabl.	5909990740253	38,34	40,26	48,79	30%	14,64
	Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg	98 szt.	5909990740260	67,61	70,99	82,54	30%	24,76
	Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990740277	20,95	22,00	24,40	30%	10,44
	Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg	56 tabl.	5909990740284	38,34	40,26	48,79	30%	14,64
	Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg	98 szt.	5909990740291	67,61	70,99	82,54	30%	24,76
	Co-Valsacor, tabletki powlekane, 320+12,5 mg	28 szt.	5909991349721	25,38	26,65	35,18	30%	10,55
	Co-valsacor, tabl. powl., 320+12,5 mg	28 szt.	5909990847464	42,12	44,23	48,79	30%	18,61
	Co-valsacor, tabl. powl., 320+25 mg	28 szt.	5909990847501	42,12	44,23	48,79	30%	18,61
	Co-Valsacor, tabletki powlekane, 320+25 mg	28 szt.	5909991349707	25,38	26,65	35,18	30%	10,55
	Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 tabl.	5909990740192	9,61	10,09	12,20	30%	5,06
	Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg	56 tabl.	5909990740208	19,17	20,13	24,40	30%	8,57
	Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg	98 szt.	5909990740239	33,80	35,49	42,69	30%	13,39
	Tensart HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990704132	19,82	20,81	24,40	30%	9,25
	Tensart HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990704262	19,82	20,81	24,40	30%	9,25
	Valsartan + HCT Genoptim, tabletki powlekane, 160+12,5 mg	28 tabl.	5909991136116	16,61	17,44	22,96	30%	6,89
	Valsartan + HCT Genoptim, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 tabl.	5909991136376	16,61	17,44	22,96	30%	6,89
	Valsartan + HCT Genoptim, tabletki powlekane, 80+12,5 mg	28 tabl.	5909991135850	8,37	8,79	12,20	30%	3,76
	Valsartan + hydrochlorothiazide Aurobindo, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	5909991077495	16,20	17,01	22,53	30%	6,76
	Valsartan + hydrochlorothiazide Krka, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	5909990847600	19,35	20,32	24,40	30%	8,75
	Valsartan + hydrochlorothiazide Krka, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	5909990847655	19,35	20,32	24,40	30%	8,75
	Valsartan HCT Mylan, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	5909991045500	17,71	18,60	24,12	30%	7,24
	Valsartan HCT Mylan, tabl. powl., 160+25 mg	14 szt.	5909991046750	8,86	9,30	12,20	30%	4,27
	Valsartan HCT Mylan, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	5909991046767	16,20	17,01	22,53	30%	6,76
	Valsotens HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	5909990877386	17,93	18,83	24,36	30%	7,31
	Valsotens HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	5909990877201	17,93	18,83	24,36	30%	7,31
	Valtap HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	5909990801961	21,60	22,68	24,40	30%	11,12
	Valtap HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	56 szt.	5909991067557	34,34	36,06	44,59	30%	13,38
	Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg	14 szt.	5909990813995	10,80	11,34	12,20	30%	6,31
	Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	5909990802005	21,60	22,68	24,40	30%	11,12
	Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg	56 szt.	5909991067564	34,34	36,06	44,59	30%	13,38
	Vanatex HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	5909990862375	22,68	23,81	24,40	30%	12,25
	Vanatex HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	5909990862399	22,68	23,81	24,40	30%	12,25

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Vanatex HCT, tabl. powł., 80+12,5 mg	28 szt.	5909990862351	11,34	11,91	12,20	30%	6,88
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone								
Benazepril	Lotensin, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990118915	20,57	21,60	7,21	ryczałt	20,42
	Lotensin, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990119011	28,08	29,48	14,41	ryczałt	26,59
	Lotensin, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990118816	15,64	16,42	3,60	ryczałt	17,05
Cilazapril	Cazaprol, tabl. powł., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990678648	7,78	8,17	2,32	ryczałt	8,82
	Cazaprol, tabl. powł., 2,5 mg	28 szt.	5909990678655	12,10	12,71	5,40	ryczałt	12,05
	Cazaprol, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990678679	19,44	20,41	10,81	ryczałt	18,39
	Cilan, tabl. powł., 0,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990066636	5,51	5,79	1,16	ryczałt	6,12
	Cilan, tabl. powł., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990066667	9,50	9,98	2,32	ryczałt	10,64
	Cilan, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990066780	14,36	15,08	5,79	ryczałt	14,14
	Cilan, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990066803	22,46	23,58	11,58	ryczałt	21,38
Enalapril	Enarenal, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990015030	4,26	4,47	5,79	ryczałt	3,53
	Enarenal, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990015054	8,37	8,79	11,58	ryczałt	6,59
	Enarenal, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990020836	7,88	8,27	11,25	ryczałt	6,40
	Enarenal, tabl., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990020829	14,58	15,31	20,12	ryczałt	12,80
	Enarenal, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990014934	2,91	3,06	2,90	ryczałt	3,89
	Enarenal, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990014958	5,31	5,58	5,79	ryczałt	4,64
Imidapril	Tanatril, tabl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991069919	18,04	18,94	5,40	ryczałt	18,28
	Tanatril, tabl., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991070014	31,21	32,77	10,81	ryczałt	30,75
	Tanatril, tabl., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991069810	11,88	12,47	2,70	ryczałt	13,24
Lisinopril	LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991235826	6,58	6,91	5,79	ryczałt	5,97
	LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991013417	9,72	10,21	5,79	ryczałt	9,27
	LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt.	5909991235819	12,96	13,61	11,58	ryczałt	11,41
	LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991013516	15,12	15,88	11,58	ryczałt	13,68
	LisiHEXAL 20, tabletki, 20 mg	30 tabl.	5909991266608	11,02	11,57	11,58	ryczałt	9,37
	LisiHEXAL 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991013318	7,45	7,82	2,90	ryczałt	8,65
	Lisinoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990939817	10,48	11,00	5,79	ryczałt	10,07
	Lisinoratio 20, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990939916	16,74	17,58	11,58	ryczałt	15,38
	Lisinoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990939718	6,91	7,26	2,90	ryczałt	8,09
	Lisiprol, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990682447	10,58	11,11	5,40	ryczałt	10,45
	Lisiprol, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990682461	16,42	17,24	10,81	ryczałt	15,22
	Lisiprol, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990682409	6,91	7,26	2,70	ryczałt	8,03
	Ranopril, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991133122	7,51	7,89	5,40	ryczałt	7,23
	Ranopril, tabl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991133023	13,82	14,51	10,81	ryczałt	12,50
	Ranopril, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991132927	3,73	3,92	2,70	ryczałt	4,69
Lisinopril + Amlodypina	Dironorm, tabl., 10+5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990701803	16,20	17,01	5,79	ryczałt	16,07
	Dironorm, tabl., 20+10 mg	30 szt.	5909990761685	21,60	22,68	11,58	ryczałt	20,48

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Dironorm, tabl., 20+5 mg	30 szt.	5909990970520	19,44	20,41	11,58	ryczałt	18,21
Lisinopril + Hydrochlorotia zyd	Lisiprol HCT, tabl., 10+12,5 mg	30 szt.	5909990708352	12,85	13,49	5,79	ryczałt	12,55
	Lisiprol HCT, tabl., 20+12,5 mg	30 szt.	5909990708369	18,36	19,28	11,58	ryczałt	17,08
	Lisiprol HCT, tabl., 20+25 mg	28 szt.	5909991167714	17,28	18,14	10,81	ryczałt	16,12
Perindopril	Erbugen, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990984954	5,94	6,24	5,79	ryczałt	5,30
	Perindanor, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990957606	5,94	6,24	5,79	ryczałt	5,30
	Perindanor, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990957774	11,99	12,59	11,58	ryczałt	10,39
	Prenessa, tabl., 4 mg	30 szt.	5909991263713	6,86	7,20	5,79	ryczałt	6,26
	Prenessa, tabl., 4 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990569311	11,56	12,14	5,79	ryczałt	11,20
	Prenessa, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990662494	21,49	22,56	11,58	ryczałt	20,36
	Prenessa, tabl., 8 mg	30 szt.	5909991263904	12,10	12,71	11,58	ryczałt	10,51
	Prestarium 10 mg, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990336081	32,40	34,02	14,48	ryczałt	31,11
	Prestarium 5 mg, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990337774	19,79	20,78	7,24	ryczałt	19,59
	Vidotin, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990653614	6,91	7,26	5,79	ryczałt	6,32
Vidotin, tabl., 8 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990653621	13,82	14,51	11,58	ryczałt	12,32	
Perindopril + Amlodypina	Amlessa, tabl., 4+10 mg	30 szt.	5909990908165	15,12	15,88	5,79	ryczałt	14,94
	Amlessa, tabl., 4+10 mg	90 tabl.	5909990908189	35,53	37,31	17,37	ryczałt	33,52
	Amlessa, tabl., 4+5 mg	30 szt.	5909990908134	15,12	15,88	5,79	ryczałt	14,94
	Amlessa, tabl., 4+5 mg	90 tabl.	5909990908158	35,53	37,31	17,37	ryczałt	33,52
	Amlessa, tabl., 8+10 mg	30 szt.	5909990908240	24,30	25,52	11,58	ryczałt	23,32
	Amlessa, tabl., 8+10 mg	90 tabl.	5909990908264	70,96	74,51	34,74	ryczałt	65,19
	Amlessa, tabl., 8+5 mg	30 szt.	5909990908196	24,30	25,52	11,58	ryczałt	23,32
	Amlessa, tabl., 8+5 mg	90 tabl.	5909990908233	70,96	74,51	34,74	ryczałt	65,19
	Co-Prestarium, tabl., 10+10 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990669400	27,50	28,88	14,48	ryczałt	25,97
	Co-Prestarium, tabl., 10+5 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990669332	27,50	28,88	14,48	ryczałt	25,97
	Co-Prestarium, tabl., 5+10 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990669387	18,10	19,01	7,24	ryczałt	17,82
	Co-Prestarium, tabl., 5+5 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990669301	18,10	19,01	7,24	ryczałt	17,82
	Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg	30 szt.	5906414001860	9,99	10,49	5,79	ryczałt	9,55
	Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg	60 szt.	5906414001877	19,98	20,98	11,58	ryczałt	18,78
	Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg	30 szt.	5906414001839	9,99	10,49	5,79	ryczałt	9,55
	Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg	60 szt.	5906414001846	19,98	20,98	11,58	ryczałt	18,78
	Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg	30 szt.	5906414001921	19,98	20,98	11,58	ryczałt	18,78
	Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg	60 szt.	5906414001938	39,96	41,96	23,16	ryczałt	36,41
	Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg	30 szt.	5906414001891	19,98	20,98	11,58	ryczałt	18,78
	Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg	60 szt.	5906414001907	39,96	41,96	23,16	ryczałt	36,41
Vilpin Combi, tabl., 10+10 mg	30 szt.	5909991137571	24,84	26,08	14,48	ryczałt	23,17	
Vilpin Combi, tabl., 10+5 mg	30 szt.	5909991137526	24,84	26,08	14,48	ryczałt	23,17	
Vilpin Combi, tabl., 5+10 mg	30 szt.	5909991137472	15,12	15,88	7,24	ryczałt	14,69	
Vilpin Combi, tabl., 5+5 mg	30 szt.	5909991137212	15,12	15,88	7,24	ryczałt	14,69	
Perindopril + Indapamid	Co-Prenessa, tabl., 8+2,5 mg	30 szt.	5909990850167	21,60	22,68	11,58	ryczałt	20,48
	Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg tabletki, tabl., 4+1,25 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990746569	15,44	16,21	5,79	ryczałt	15,27
	Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg tabletki, tabl., 4+1,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990641086	15,44	16,21	5,79	ryczałt	15,27

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Indix Combi, tabl. powl., 2,5+0,625 mg	30 szt.	5909991050290	6,80	7,14	3,62	ryczałt	7,76
	Indix Combi, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 szt.	5909991050344	13,50	14,18	7,24	ryczałt	12,99
	Noliprel Bi-Forte, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990707782	36,67	38,50	14,48	ryczałt	35,59
	Noliprel Forte, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990055029	24,14	25,35	7,24	ryczałt	24,16
	Tertensif Bi-Kombi, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990715206	36,67	38,50	14,48	ryczałt	35,59
	Tertensif Kombi, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990055678	24,14	25,35	7,24	ryczałt	24,16
Quinapril	Accupro 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	5909990707010	13,39	14,06	3,86	ryczałt	14,51
	Accupro 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	5909990707119	17,17	18,03	7,72	ryczałt	16,74
	Accupro 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 tabl.)	5909991080129	26,30	27,62	14,41	ryczałt	24,73
	Accupro 5, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	5909990706914	10,80	11,34	1,93	ryczałt	11,89
	Acurenal, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125516	11,18	11,74	3,86	ryczałt	12,19
	Acurenal, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125615	15,34	16,11	7,72	ryczałt	14,82
	Acurenal, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990953882	25,26	26,52	15,44	ryczałt	23,32
	Acurenal, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125417	8,10	8,51	1,93	ryczałt	9,06
	Pulsaren 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909991165710	12,84	13,48	7,72	ryczałt	12,19
Ramipril	Ampril 10 mg, tabletki, 10 mg	30 tabletek	5909991340766	10,26	10,77	15,58	ryczałt	12,80
	Ampril 10 mg tabletki, tabletki, 10 mg	30 szt.	5909991308971	11,34	11,91	16,72	ryczałt	12,80
	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571468	12,42	13,04	17,85	ryczałt	12,80
	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990571475	24,84	26,08	33,54	ryczałt	25,60
	Ampril 10mg tabletki, tabletki, 10 mg	30 szt.	5909991347420	10,80	11,34	16,15	ryczałt	12,80
	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571499	6,21	6,52	9,50	ryczałt	6,40
	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990571505	12,96	13,61	18,42	ryczałt	12,80
	Apo-Rami, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653379	14,29	15,00	19,59	ryczałt	11,95
	Apo-Rami, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653355	3,60	3,78	5,32	ryczałt	3,20
	Apo-Rami, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653362	7,19	7,55	10,37	ryczałt	5,97
	Axtil, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337989	15,98	16,78	21,59	ryczałt	12,80
	Axtil, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337958	4,00	4,20	5,79	ryczałt	3,26
	Axtil, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337972	7,94	8,34	11,32	ryczałt	6,40
	Ivipril, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990962020	13,28	13,94	18,53	ryczałt	11,95
	Ivipril, tabl., 2,5 mg	28 szt.	5909990961955	3,42	3,59	5,13	ryczałt	3,20
	Ivipril, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990961986	6,64	6,97	9,79	ryczałt	5,97
	Piramil, tabl., 10 mg	28 szt.	5909991286132	12,42	13,04	17,63	ryczałt	11,95
	Piramil, tabletki, 10 mg	30 tabletek	5909991344603	10,26	10,77	15,58	ryczałt	12,80
	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990661756	14,31	15,03	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	5,79	ryczałt	5,06
Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990212248	7,88	8,27	11,25	ryczałt	6,40	
Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990924653	14,71	15,45	20,04	ryczałt	11,95	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990694655	15,98	16,78	21,37	ryczałt	11,95
	Polpril, tabl., 2,5 mg	28 szt.	5909990924608	3,67	3,85	5,38	ryczałt	3,20
	Polpril, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990924646	7,35	7,72	10,54	ryczałt	5,97
	Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990694631	7,88	8,27	10,81	ryczałt	6,25
	Ramicor, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909991093334	10,15	10,66	15,25	ryczałt	11,95
	Ramicor, tabl. powł., 2,5 mg	28 tabl.	5909991093280	2,70	2,84	4,38	ryczałt	3,20
	Ramicor, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.	5909991093303	5,13	5,39	8,21	ryczałt	5,97
	Ramipril Billev, tabl., 10 mg	28 szt.	5909991070540	14,69	15,42	20,01	ryczałt	11,95
	Ramipril Billev, tabl., 5 mg	28 szt.	5909991070441	7,34	7,71	10,53	ryczałt	5,97
	Ramistad 10, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017461	10,18	10,69	15,28	ryczałt	11,95
	Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017447	2,75	2,89	4,43	ryczałt	3,20
	Ramistad 5, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017454	5,56	5,84	8,66	ryczałt	5,97
	Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047987	14,90	15,65	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	ryczałt	3,20
	Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047963	7,45	7,82	10,64	ryczałt	5,97
	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990916016	15,98	16,78	21,37	ryczałt	11,95
	Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990478217	8,10	8,51	5,40	ryczałt	7,85
	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990478316	9,83	10,32	10,81	ryczałt	8,30
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	5909991264673	10,80	11,34	15,93	ryczałt	11,95
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990610525	14,71	15,45	20,04	ryczałt	11,95
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991226862	12,42	13,04	17,85	ryczałt	12,80
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909997203416	11,88	12,47	17,28	ryczałt	12,80
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909997211992	11,88	12,47	17,28	ryczałt	12,80
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610532	15,88	16,67	21,49	ryczałt	12,80
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	90 szt.	5909991004392	47,09	49,44	58,90	ryczałt	38,40
	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990610433	3,67	3,85	5,38	ryczałt	3,20
	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610440	3,94	4,14	5,79	ryczałt	3,20
	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	90 szt.	5909991004378	11,77	12,36	16,34	ryczałt	9,60
	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990610488	7,35	7,72	10,54	ryczałt	5,97
	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5909997212296	6,53	6,86	9,84	ryczałt	6,40
	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610495	7,78	8,17	11,14	ryczałt	6,40
	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	90 szt.	5909991004385	23,54	24,72	30,94	ryczałt	19,20
Ramipril + Felodypina	Delmuno 2,5, tabl. powł., 2,5+2,5 mg	28 szt.	5909990973118	11,34	11,91	5,40	ryczałt	11,25
	Delmuno 5, tabl. powł., 5+5 mg	28 szt.	5909990973217	14,58	15,31	10,81	ryczałt	13,29
Ramipril + Hydrochlorotia zyd	Ampril HD, tabl., 5+25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573233	12,96	13,61	11,58	ryczałt	11,41
	Ampril HL, tabl., 2,5+12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573226	10,80	11,34	5,79	ryczałt	10,40
	Ramicor Comb, tabl., 2,5+12,5 mg	28 szt.	5909991144227	4,88	5,12	5,40	ryczałt	4,46
	Ramicor Comb, tabl., 5+25 mg	28 szt.	5909991144234	9,76	10,25	10,81	ryczałt	8,23
	Ramizek HCT, tabl., 2,5+12,5 mg	30 szt.	5909991200152	6,48	6,80	5,79	ryczałt	5,86
	Ramizek HCT, tabl., 5+25 mg	30 szt.	5909991200183	12,96	13,61	11,58	ryczałt	11,41
	Tritace 2,5 Comb, tabl., 2,5+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990885312	8,10	8,51	5,40	ryczałt	7,85

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Tritace 5 Comb, tabl., 5+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990885411	9,83	10,32	10,81	ryczałt	8,30
43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny – diltiazem								
Diltiazem	Dilzem 120 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 120 mg	30 tabl.	5909990482917	7,99	8,39	10,65	ryczałt	3,78
	Dilzem 180 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 180 mg	30 tabl.	5909990483310	11,88	12,47	15,98	ryczałt	3,53
	Dilzem retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 tabl.	5909990213214	7,02	7,37	7,99	ryczałt	4,84
	Oxycardil 120, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 120 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990112616	7,87	8,26	10,65	ryczałt	3,65
	Oxycardil 180, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 180 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990416318	11,82	12,41	15,98	ryczałt	3,47
	Oxycardil 240, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 240 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990416417	16,49	17,31	21,30	ryczałt	3,83
	Oxycardil 60, tabl. powł., 60 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990121120	7,44	7,81	10,65	ryczałt	3,20
42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenoloalkilaminy – werapamil								
Werapamil	Staveran 120, tabl. powł., 120 mg	20 tabl.	5909990045419	5,62	5,90	8,17	ryczałt	3,20
	Staveran 40, tabl. powł., 40 mg	20 tabl.	5909990045211	2,30	2,42	2,72	ryczałt	3,21
	Staveran 80, tabl. powł., 80 mg	20 tabl.	5909990045310	4,10	4,31	5,45	ryczałt	3,63
41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny								
Amlodypina	Adipine, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642267	8,64	9,07	12,32	30%	3,70
	Adipine, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642311	5,13	5,39	6,43	30%	2,73
	Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991230845	9,94	10,44	12,86	30%	4,69
	Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991226909	8,10	8,51	11,76	30%	3,53
	Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt. lub 2 blist.po 15 szt.)	5909991099022	11,34	11,91	12,86	30%	6,16
	Agen 10, tabletki, 10 mg	30 tabl.	5909991302184	7,94	8,34	11,59	30%	3,48
	Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	5909991226916	16,20	17,01	22,18	30%	6,65
	Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt. lub 4 blist.po 15 szt.)	5909991067540	20,30	21,32	25,72	30%	8,49
	Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991231811	4,97	5,22	6,43	30%	2,56
	Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt. lub 2 blist.po 15 szt.)	5909991098926	5,72	6,01	6,43	30%	3,34
	Agen 5, tabletki, 5 mg	30 tabl.	5909991295226	4,29	4,50	6,34	30%	1,90
	Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt.	5909991295233	8,53	8,96	12,21	30%	3,66
	Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt. lub 4 blist.po 15 szt.)	5909991067533	10,15	10,66	12,86	30%	4,91
	Aldan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008734	8,08	8,48	11,73	30%	3,52
	Aldan, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008635	4,37	4,59	6,43	30%	1,93
	Almiden, tabl., 10 mg	30 szt.	5055565738177	6,16	6,47	9,72	30%	2,92
	Almiden, tabl., 10 mg	60 szt.	5055565738191	12,31	12,93	18,10	30%	5,43
	Almiden, tabl., 5 mg	30 szt.	5055565738078	3,08	3,23	5,07	30%	1,52
	Almiden, tabl., 5 mg	60 szt.	5055565738092	6,16	6,47	9,72	30%	2,92
	Almiden, tabl., 5 mg	90 szt.	5055565738108	9,23	9,69	13,94	30%	4,18
	Alneta, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991068073	10,80	11,34	12,86	30%	5,59

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Alneta, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909991068097	19,98	20,98	25,72	30%	8,15
	Alneta, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991067977	5,40	5,67	6,43	30%	3,01
	Alneta, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909991067991	9,99	10,49	12,86	30%	4,74
	Amlodipine Aurobindo, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990955008	7,23	7,59	10,84	30%	3,25
	Amlodipine Aurobindo, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990954254	3,66	3,84	5,68	30%	1,70
	Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990800551	6,26	6,57	9,82	30%	2,95
	Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990800469	3,19	3,35	5,19	30%	1,56
	Amlodipinum 123ratio, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991225650	7,55	7,93	11,18	30%	3,35
	Amlomyl, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990842698	7,13	7,49	10,75	30%	3,23
	Amlomyl, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990842476	4,00	4,20	6,04	30%	1,81
	Amlonor, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642625	10,37	10,89	12,86	30%	5,14
	Amlonor, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642618	5,18	5,44	6,43	30%	2,78
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909997213699	8,73	9,17	12,42	30%	3,73
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909997218090	8,64	9,07	12,32	30%	3,70
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991276027	6,80	7,14	10,39	30%	3,12
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048977	12,64	13,27	12,86	30%	7,52
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997231501	5,94	6,24	9,49	30%	2,85
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5909997218113	4,86	5,10	6,43	30%	2,44
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5909991200732	4,86	5,10	6,43	30%	2,44
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5909997213675	5,40	5,67	6,43	30%	3,01
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048939	6,83	7,17	6,43	30%	4,51
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909991337742	4,14	4,35	6,19	30%	1,86
	Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990799817	14,90	15,65	12,86	30%	9,90
	Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990799718	10,64	11,17	6,43	30%	8,51
	Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991236687	9,07	9,52	12,76	30%	3,83
	Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565993	10,91	11,46	12,86	30%	5,71
	Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565986	5,45	5,72	6,43	30%	3,06
	Cardilopin, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907519	10,26	10,77	12,86	30%	5,02
	Cardilopin, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907311	4,10	4,31	3,22	30%	2,98
	Cardilopin, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907410	5,13	5,39	6,43	30%	2,73
	Finamlox, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990794461	10,26	10,77	12,86	30%	5,02
	Finamlox, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990794430	4,86	5,10	6,43	30%	2,44
	Normodipine, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990993116	8,64	9,07	12,32	30%	3,70
	Normodipine, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990993017	4,32	4,54	6,38	30%	1,91
	Tenox, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963119	11,66	12,24	12,86	30%	6,49
	Tenox, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963010	5,83	6,12	6,43	30%	3,46
	Tenox, tabl., 5 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990421824	17,50	18,38	19,29	30%	9,13
	Vilpin, tabl., 10 mg	28 szt.	5909991283797	7,45	7,82	10,89	30%	3,27
	Vilpin, tabletki, 10 mg	28 tabl.	5909991312374	6,48	6,80	9,87	30%	2,96
	Vilpin, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909991337599	6,48	6,80	9,87	30%	2,96
	Vilpin, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991042912	10,69	11,22	12,86	30%	5,47
	Vilpin, tabletki, 5 mg	28 tabl.	5909991312367	3,94	4,14	5,85	30%	1,76
	Vilpin, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990621217	5,40	5,67	6,43	30%	3,01

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Felodypina	Plendil, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	28 szt.	5909990344918	13,91	14,61	12,00	30%	9,28
	Plendil, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	28 szt.	5909990344819	10,34	10,86	6,00	30%	8,37
Lacidypina	Lacipil, tabl. powł., 2 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990650521	6,35	6,67	3,00	30%	5,43
	Lacipil, tabl. powł., 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990650620	12,70	13,34	6,00	30%	10,85
	Lacipil, tabl. powł., 6 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990625697	19,05	20,00	9,00	30%	16,13
	Lapixen, tabl. powł., 2 mg	28 szt.	5909991134907	6,37	6,69	3,00	30%	5,45
	Lapixen, tabl. powł., 2 mg	56 szt.	5907695215205	12,50	13,13	6,00	30%	10,64
	Lapixen, tabl. powł., 4 mg	28 szt.	5909991134938	12,53	13,16	6,00	30%	10,68
	Lapixen, tabl. powł., 4 mg	56 szt.	5907695215212	24,95	26,20	12,00	30%	20,87
	Lapixen, tabl. powł., 6 mg	28 szt.	5909991134969	18,90	19,85	9,00	30%	15,98
Lapixen, tabl. powł., 6 mg	56 szt.	5907695215229	37,49	39,36	18,00	30%	30,83	
Nitrendypina	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990694778	3,83	4,02	3,22	ryczałt	4,92
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990694785	7,67	8,05	6,43	ryczałt	6,66
	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990694761	5,62	5,90	6,43	ryczałt	4,51
	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990694754	11,32	11,89	12,86	ryczałt	8,68
Ramipril + Amlodypina	Egiramlon, kaps. twarde, 10+10 mg	30 szt.	5909990936885	14,47	15,19	12,86	30%	9,43
	Egiramlon, kaps. twarde, 10+5 mg	30 szt.	5909990936854	7,24	7,60	6,43	30%	4,94
	Egiramlon, kaps. twarde, 5+10 mg	30 szt.	5909990936809	14,47	15,19	12,86	30%	9,43
	Egiramlon, kaps. twarde, 5+5 mg	30 szt.	5909990936779	7,24	7,60	6,43	30%	4,94
	Ramizek Combi, kaps., 10+10 mg	30 szt.	5909991142759	12,10	12,71	12,86	30%	6,96
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+10 mg	60 szt.	5909991142728	24,15	25,36	25,72	30%	12,53
	Ramizek Combi, kaps., 10+5 mg	30 szt.	5909991142636	6,05	6,35	6,43	30%	3,69
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+5 mg	60 szt.	5909991142643	12,07	12,67	12,86	30%	6,92
	Ramizek Combi, kaps., 5+10 mg	30 szt.	5909991142681	12,10	12,71	12,86	30%	6,96
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+10 mg	60 szt.	5909991142674	24,15	25,36	25,72	30%	12,53
	Ramizek Combi, kaps., 5+5 mg	30 szt.	5909991142520	6,05	6,35	6,43	30%	3,69
	Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+5 mg	60 szt.	5909991142513	12,07	12,67	12,86	30%	6,92
	Rimal, kaps. twarde, 10+10 mg	30 szt.	5903060611542	12,06	12,66	12,86	30%	6,91
	Rimal, kaps. twarde, 10+5 mg	30 szt.	5903060611504	6,03	6,33	6,43	30%	3,67
	Rimal, kaps. twarde, 5+10 mg	30 szt.	5903060611467	12,06	12,66	12,86	30%	6,91
	Rimal, kaps. twarde, 5+5 mg	30 szt.	5903060611429	6,03	6,33	6,43	30%	3,67
	Sumilar, kaps. twarde, 10+10 mg	30 szt.	5909990988334	12,15	12,76	12,86	30%	7,00
	Sumilar, kaps. twarde, 10+5 mg	30 szt.	5909990988297	6,07	6,37	6,43	30%	3,71
	Sumilar, kaps. twarde, 5+10 mg	30 szt.	5909990988273	12,15	12,76	12,86	30%	7,00
	Sumilar, kaps. twarde, 5+5 mg	30 szt.	5909990988259	6,07	6,37	6,43	30%	3,71
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego								
Acebutolol	Sectral 200, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	5909990109920	9,18	9,64	5,27	ryczałt	9,07
	Sectral 400, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	5909990110018	16,52	17,35	10,53	ryczałt	12,77
Atenolol	Atenolol Sanofi 25, tabl., 25 mg	60 szt.	5909990370610	4,95	5,20	7,02	ryczałt	3,37
	Atenolol Sanofi 50, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990011414	4,95	5,20	7,02	ryczałt	3,37
Bisoprolol	Bicardef 10 mg, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	5909991197049	14,33	15,05	19,57	ryczałt	6,40
	Bicardef 10 mg, tabl. powł., 10 mg	90 tabl.	5909991197056	21,50	22,58	28,46	ryczałt	9,60
	Bicardef 5 mg, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	5909991197070	7,16	7,52	10,28	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Bicardef 5 mg, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	5909991197063	10,75	11,29	15,05	ryczałt	4,80
	Bisoprolol Actavis, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990813551	7,34	7,71	10,47	ryczałt	3,20
	Bisoprolol Actavis, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990813483	3,67	3,85	5,27	ryczałt	3,27
	Bisoprolol VP, tabletki, 10 mg	30 tabl.	5909991152017	6,91	7,26	10,02	ryczałt	3,20
	Bisoprolol VP, tabletki, 5 mg	30 tabl.	5909991151911	3,46	3,63	5,13	ryczałt	3,20
	Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015114	7,78	8,17	10,53	ryczałt	3,59
	Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015015	4,97	5,22	5,27	ryczałt	4,65
	Corectin 10, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	5909991066529	13,98	14,68	19,19	ryczałt	6,40
	Corectin 5, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	5909991066420	6,99	7,34	10,10	ryczałt	3,20
	Coronal 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633852	7,34	7,71	10,47	ryczałt	3,20
	Coronal 10, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	5909990633869	14,84	15,58	20,09	ryczałt	6,40
	Coronal 5, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633791	4,91	5,16	5,27	ryczałt	4,59
	Coronal 5, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	5909990633807	7,42	7,79	10,53	ryczałt	3,22
	Sobycor, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909991097523	9,72	10,21	10,53	ryczałt	5,64
	Sobycor, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	5909991097554	19,44	20,41	21,06	ryczałt	10,26
	Sobycor, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	5909991097400	4,86	5,10	5,27	ryczałt	4,53
	Sobycor, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	5909991097448	9,72	10,21	10,53	ryczałt	5,64
Karwedilol	Atram 12,5, tabl., 12,5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990570430	8,21	8,62	3,51	30%	7,16
	Atram 25, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570409	10,64	11,17	7,02	30%	8,26
	Atram 6,25, tabl., 6,25 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990570454	6,70	7,04	1,76	30%	6,31
	Avedol, tabl. powł., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074099	8,80	9,24	3,51	30%	7,78
	Avedol, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074129	11,45	12,02	7,02	30%	9,11
	Avedol, tabl. powł., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074051	6,70	7,04	1,76	30%	6,31
	Carvedilol Genoptim, tabl. powł., 12,5 mg	30 szt.	5909991291778	4,30	4,52	3,51	30%	3,07
	Carvedilol Genoptim, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	5909991291846	8,62	9,05	7,02	30%	6,14
	Carvedilol Genoptim, tabl. powł., 6,25 mg	30 szt.	5909991291730	2,14	2,25	1,76	30%	1,52
	Carvedilol-ratiopharm, tabl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727148	8,32	8,74	3,51	30%	7,28
	Carvedilol-ratiopharm, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727193	10,80	11,34	7,02	30%	8,43
	Carvedilol-ratiopharm, tabl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727100	6,37	6,69	1,76	30%	5,96
	Carvedilolum 123ratio, tabl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338856	7,78	8,17	3,51	30%	6,70
	Carvedilolum 123ratio, tabl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338931	8,75	9,19	7,02	30%	6,28
	Carvedilolum 123ratio, tabl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338788	6,26	6,57	1,76	30%	5,84
	Carvetrend, tabl., 12,5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991017019	9,18	9,64	3,51	30%	8,18
	Carvetrend, tabl., 25 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909991017118	11,34	11,91	7,02	30%	9,00
	Carvetrend, tabl., 3,125 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991016814	7,34	7,71	0,88	30%	7,34
	Carvetrend, tabl., 6,25 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991016913	6,80	7,14	1,76	30%	6,41
	Coryol, tabl., 6,25 mg	30 szt.	5909990983315	6,80	7,14	1,76	30%	6,41
Coryol 12,5 mg, tabl., 12,5 mg	30 szt.	5909990216505	8,96	9,41	3,51	30%	7,95	
Coryol 25 mg, tabl., 25 mg	30 szt.	5909990216567	11,38	11,95	7,02	30%	9,03	
Coryol 3,125 mg, tabl., 3,125 mg	30 szt.	5909990216604	7,99	8,39	0,88	30%	8,02	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Hypoten, tabl. powł., 12,5 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990048496	28,79	30,23	11,70	30%	25,04
	Hypoten, tabl. powł., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048489	8,86	9,30	3,51	30%	7,84
	Hypoten, tabl. powł., 25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990048540	36,72	38,56	23,40	30%	27,02
	Hypoten, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048502	11,34	11,91	7,02	30%	9,00
	Hypoten, tabl. powł., 6,25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990048472	21,82	22,91	5,85	30%	20,49
	Hypoten, tabl. powł., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048465	6,74	7,08	1,76	30%	6,35
	Symtrend, tabl. powł., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074754	7,56	7,94	3,51	30%	6,48
	Symtrend, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074662	8,64	9,07	7,02	30%	6,16
	Symtrend, tabl. powł., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074792	6,26	6,57	1,76	30%	5,84
	Vivacor, tabl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687909	11,02	11,57	3,51	30%	10,11
	Vivacor, tabl., 12,5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687930	21,60	22,68	7,02	30%	19,77
	Vivacor, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687862	14,04	14,74	7,02	30%	11,83
	Vivacor, tabl., 25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687879	26,03	27,33	14,04	30%	21,00
	Vivacor, tabl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687886	6,60	6,93	1,76	30%	6,20
	Vivacor, tabl., 6,25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687893	13,20	13,86	3,51	30%	12,40
Metoprolol	Metocard, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034529	6,38	6,70	7,02	ryczałt	4,88
	Metocard, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034420	3,95	4,15	3,51	ryczałt	4,84
	Selmet, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909991073541	2,39	2,51	3,51	ryczałt	3,20
Nebivolol	Daneb, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990750290	8,53	8,96	9,83	ryczałt	4,94
	Ebivol, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990662425	10,69	11,22	10,53	ryczałt	6,65
	Ebivol, tabl., 5 mg	60 szt.	5909990662456	17,28	18,14	21,06	ryczałt	7,99
	Ivineb, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990805495	9,27	9,73	9,83	ryczałt	5,71
	Nebicard, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990685189	13,28	13,94	9,83	ryczałt	9,92
	Nebicard, tabl., 5 mg	56 szt.	5909990685202	18,47	19,39	19,66	ryczałt	10,01
	Nebilenin, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990689774	13,28	13,94	9,83	ryczałt	9,92
	Nebilet, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990670185	12,87	13,51	9,83	ryczałt	9,49
	Nebinad, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990648719	12,96	13,61	9,83	ryczałt	9,59
	Nebispes, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990673865	13,39	14,06	9,83	ryczałt	10,04
	NebivoLEK, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990653300	9,72	10,21	9,83	ryczałt	6,19
	NebivoLEK, tabl., 5 mg	56 szt.	5907626703597	16,42	17,24	19,66	ryczałt	7,86
	Nebivor, tabl., 5 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990641000	30,78	32,32	35,10	ryczałt	14,15
Nebivor, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990640997	9,23	9,69	10,53	ryczałt	5,12	
39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego								
Propranolol	Propranolol Accord, tabletki powlekane, 10 mg	50 tabl.	5909991033507	1,46	1,53	1,40	ryczałt	1,93
	Propranolol Accord, tabl. powł., 40 mg	50 szt.	5909991033590	3,80	3,99	5,58	ryczałt	3,20
	Propranolol WZF, tabl., 10 mg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5909990112111	3,25	3,41	1,40	ryczałt	3,81
	Propranolol WZF, tabl., 40 mg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5909990112210	5,09	5,34	5,58	ryczałt	4,55
Sotalol	Biosotal 40, tabl., 40 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990365715	7,58	7,96	6,70	30%	5,18
	Biosotal 80, tabl., 80 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990365616	7,27	7,63	6,70	30%	4,84

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	SotaHEXAL 160, tabl., 160 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990309115	11,34	11,91	8,93	30%	8,07
	SotaHEXAL 40, tabl., 40 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909991014711	2,43	2,55	2,23	30%	1,63
	SotaHEXAL 80, tabl., 80 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990309016	6,21	6,52	4,46	30%	4,67
36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe								
Amilorid + Hydrochlorotiazyd	Tialorid, tabl., 5+50 mg	50 tabl.	5909990206025	5,59	5,87	8,59	30%	2,58
	Tialorid mite, tabl., 2,5+25 mg	50 tabl.	5909990373819	5,19	5,45	4,93	30%	3,47
Cloпамid	Cloпамid VP, tabl., 20 mg	20 szt. (1 blist.po 20 szt.)	5909990141012	3,74	3,93	7,78	30%	2,33
Indapamid	Diuresin SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990975815	6,46	6,78	7,11	30%	3,89
	Diuresin SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909991276621	10,09	10,59	14,21	30%	4,26
	Indapamide KRKA, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	5909990957125	5,25	5,51	7,11	30%	2,62
	Indapamide SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	5909990644933	4,86	5,10	7,11	30%	2,21
	Indapamide SR Genoptim, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990799398	4,81	5,05	7,11	30%	2,16
	Indapamide SR Mercapharm, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	5909991271671	4,54	4,77	6,86	30%	2,06
	Indapamidum 123ratio, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990586806	4,87	5,11	7,11	30%	2,22
	Indapen, tabl. powl., 2,5 mg	20 szt.	5909990863013	6,48	6,80	7,89	30%	3,55
	Indapen SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665907	6,05	6,35	7,11	30%	3,46
	Indapres, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909990223121	6,48	6,80	9,95	30%	2,99
	Indix SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	5909991025014	5,40	5,67	7,11	30%	2,78
	Indix SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	90 tabl.	5908289660401	15,12	15,88	20,56	30%	6,17
	Ipres long 1,5, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990012688	6,45	6,77	7,11	30%	3,88
	Ivipamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	5909990834730	4,88	5,12	7,11	30%	2,23
	Opamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990770182	6,32	6,64	7,11	30%	3,75
	Rawel SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990424801	5,29	5,55	7,11	30%	2,66
	Rawel SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990424849	10,11	10,62	14,21	30%	4,29
	Sympamid SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990734993	4,88	5,12	7,11	30%	2,23
	Tertensif SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990738212	10,58	11,11	7,11	30%	8,22
	Indapamid + Amlodypina	Tertens-AM, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 1,5+10 mg	30 szt.	5909991092566	12,69	13,32	7,11	30%
Tertens-AM, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 1,5+5 mg		30 szt.	5909991092597	11,61	12,19	7,11	30%	9,30