

Telmisartan/indapamid (Ylpio[®]) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy**Dane kontaktowe**

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez PRO.MED.PL sp. z o.o.

Zamawiający

PRO.MED.PL sp. z o.o.
Al. Korfantego 141
40-154 Katowice
Tel. +48 32 209 84 77
Fax +48 32 201 91 85
<https://www.promed.pl/>

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.1.1 Klasyfikacja	12
2.1.2 Etiologia i patogenezą	13
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	17
2.1.4 Rozpoznawanie.....	18
2.1.5 Epidemiologia.....	20
2.1.6 Obciążenie chorobą	26
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne	29
2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	35
2.2 Wybór populacji docelowej	38
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	39
3 Interwencja	42
3.1 Charakterystyka interwencji	42
3.1.1 Status rejestracyjny technologii	43
3.1.2 Przeciwwskazania	43
3.1.3 Przedawkowanie	44
3.1.4 Działania niepożądane	44
3.2 Status refundacyjny w Polsce	48
3.2.1 Warunki refundacji dla Ylpio®	48
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	48
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	50
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	66
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	67
4 Komparatory	68
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	68
4.2 Charakterystyka komparatorów	68
4.2.1 Telmisartan.....	68
4.2.1.1 Status rejestracyjny	70
4.2.1.2 Przeciwwskazania	70
4.2.1.3 Przedawkowanie	70
4.2.1.4 Działania niepożądane	71

4.2.2	Indapamid.....	73
4.2.2.1	Status rejestracyjny	73
4.2.2.2	Przeciwwskazania	74
4.2.2.3	Przedawkowanie	74
4.2.2.4	Działania niepożądane	74
5	Efekty zdrowotne	77
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	78
6	Podsumowanie	79
7	Aneks	80
7.1	Refundowane technologie medyczne	80
	Spis rysunków.....	82
	Spis tabel	83
	Bibliografia	85

Wykaz skrótów i akronimów

ABI	wskaźnik kostka-ramię (ang. <i>ankle-brachial index</i>)
ABPM	ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego (ang. <i>ambulatory blood pressure monitoring</i>)
ACC/AHA	<i>American College of Cardiology/American Heart Association</i>
ACE	konwertaza angiotensyny (ang. <i>angiotensin - converting enzyme</i>)
ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin - converting enzyme inhibitors</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
ANP	przedsiolkowy hormon natriuretyczny (ang. <i>atrial natriuretic peptide</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARBs	antagoniści receptora angiotensyny II, sartany (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>)
ARO	aktywność reninowa osocza
ARR	wskaźnik aldosteronowo-reninowy (ang. <i>aldosterone-to-renin ratio</i>)
AT	receptor dla angiotensyny II
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BNP	natriuretyczny peptyd typu B (ang. <i>B-type natriuretic peptide</i>)
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCB	bloker kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blocker</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT	ciśnienie tętnicze
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability-adjusted life year</i>)
dhp	pochodne dihydropirydyny
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC/ESH	<i>European Society of Cardiology/European Society of Hypertension</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
G-BA	niem. <i>Germeinsamer Bundesausschuss</i>
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
HAS	fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>
HC	<i>Hypertension Canada</i>
HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoproteins</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoproteins</i>)
MMM2017	międzynarodowa akcja przesiewowa (ang. <i>May Measurment Month 2017</i>)
MPZ	Mapa Potrzeb Zdrowotnych

MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NT	nadciśnienie tętnicze
OGTT	doustny test obciążenia glukozą (ang. <i>oral glucose tolerance test</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBS	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PChN	przewlekła choroba nerek
PGE ₂	prostaglandyna E ₂
PGI ₂	prostacyklina I ₂
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
PWW	prędkość fali tętna (ang. <i>pulse wave velocity</i>)
RAA	układ renina - angiotensyna - aldosteron
Rp	lek dostępny na receptę
RWE	badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world evidence</i>)
rż.	rok życia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SPC	preparat złożony (ang. <i>single-pill combination</i>)
TSH	stężenie hormonu tyreotropowego (ang. <i>thyroid stimulating hormone</i>)
UACR	wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. <i>urine albumin-to-creatinine ratio</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
YLD	lata życia z niepełnością (ang. <i>years of life with disability</i>)
YLL	lata życia utracone z powodu przedwczesnego zgonu (ang. <i>years of life lost</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane
ZRM	Zespół Ratownictwa Medycznego
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych leku złożonego telmisartan/indapamid (TEL/IND, Ylpio®, PRO.MED.PL sp. z o.o.), stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Nadciśnienie tętnicze to choroba charakteryzująca się podwyższonym ciśnieniem krwi, czyli ciśnieniem tętniczym o wartości 140/90 mm Hg lub więcej. Chorobę tę rozpoznaje się na podstawie kilkukrotnych pomiarów ciśnienia krwi, wykonywanych zazwyczaj w kilkudniowych lub kilkutygodniowych odstępach (Wiercińska 2022).

U większości chorych nie stwierdza się konkretnej przyczyny rozwoju nadciśnienia tętniczego. Na jego podwyższone wartości może wpływać wiele czynników (Wiercińska 2022):

- dziedziczna skłonność;
- otyłość, zwłaszcza tzw. otyłość brzuszna (zwiększenie obwodu brzucha);
- duże spożycie soli;
- proces starzenia się organizmu;
- stres psychiczny;
- siedzący tryb życia.

W zależności od przyczyny wywołującej wzrost ciśnienia tętniczego, chorych dzieli się na dwie grupy (Wiercińska 2022):

- chorzy, u których występuje nadciśnienie pierwotne, zwane inaczej samoistnym, co oznacza, że przyczyna nadciśnienia jest złożona i nie w pełni poznana. Prawdopodobnie w jego rozwoju udział mają czynniki genetyczne, środowiskowe, dieta, stres i styl życia. Nadciśnienie pierwotne występuje w zdecydowanej większości przypadków chorych z nadciśnieniem tętniczym (NT) - ponad 90%;
- chorzy, u których występuje nadciśnienie wtórne, zwane objawowym, ponieważ podwyższone ciśnienie tętnicze jest w tym przypadku objawem innej choroby, dotyczącej najczęściej nerek, dużych tętnic lub zaburzeń czynności gruczołów wydzielających substancje regulujące wysokość ciśnienia krwi (np. chorób tarczycy, przytarczyc, nadnerczy). Poprawnie przeprowadzone badania umożliwiają wykrycie i usunięcie przyczyny wywołującej wzrost ciśnienia krwi, a tym samym wyleczenie i trwałe uzyskanie prawidłowego CT. Ten rodzaj NT występuje u 5-10% chorych.

Nadciśnienie tętnicze nieodpowiednio kontrolowane, szczególnie w dłuższym horyzoncie czasowym, jest jednym z głównych czynników prowadzących do przedwczesnej śmierci oraz wielu innych chorób, uszkadzających liczne organy ludzkiego ciała, tj. serce czy nerki. Prawdopodobieństwo uszkodzeń serca, powstałych w wyniku nadciśnienia jest zależna m.in. od wieku, płci i pochodzenia etnicznego. Częstą oznaką wczesnego uszkodzenia serca jest przerost lewej komory serca. Postępujące uszkodzanie serca może prowadzić do jego

niewydolności, niedokrwiennej choroby serca lub migotania przedsionków. Inną konsekwencją nieodpowiednio kontrolowanego NT jest nadciśnieniowa choroba serca, która w 2019 roku wiązała się z utratą łącznie 82 897 lat życia w Polsce (Miazgowski 2019).

Nadciśnienie tętnicze zaliczane jest do najważniejszych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Wysokość ciśnienia tętniczego wykazuje liniowy związek ze śmiertelnością i zapadalnością na choroby układu krążenia (zawał serca, udar, choroba tętnic obwodowych), niewydolność nerek, we wszystkich grupach wiekowych, etnicznych, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Dane z ostatnich 20 lat wskazują na wzrost rozpowszechnienia NT w Polsce. Według badania NATPOL 2011, w którym wyniki opracowano na podstawie pomiarów wykonanych podczas dwóch oddzielnych wizyt, rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce wśród osób w wieku 18-79 lat w ciągu 10 lat wzrosło z 30% do 32%, czyli dotyczy 9,5 mln osób (PTNT 2019).

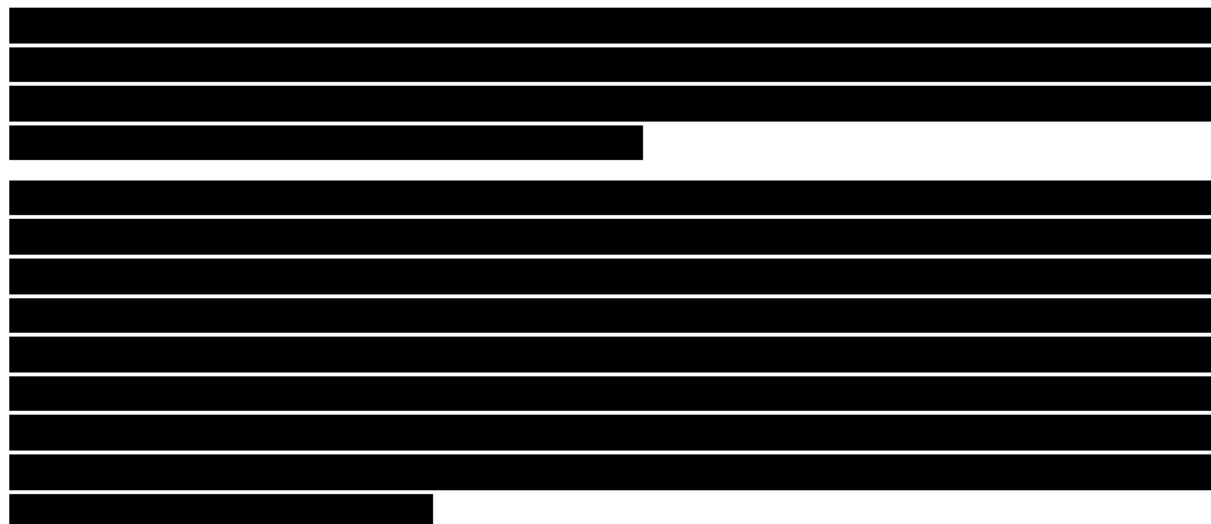
Leczenie NT obejmuje leczenie nefarmakologiczne (zmianę stylu życia) oraz leczenie farmakologiczne. Podstawą terapii farmakologicznej w NT jest 5 grup leków, które charakteryzują się zbliżoną skutecznością w obniżaniu poziomu ciśnienia tętniczego i zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego (PTNT 2019):

- diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne;
- B-adrenolityki;
- antagoniści wapnia;
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensyn-converting enzyme*, ACEi);
- antagoniści receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin-receptor blockers*, ARBs).

Wnioskowaną interwencją jest preparat dwulekowy, w którego skład wchodzi antagonist receptoru angiotensyny II - telmisartan oraz diuretyk tiazydopodobny - indapamid. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego rekomendują zastosowanie w pierwszej linii terapii nadciśnienia tętniczego m.in. połączenia ARBs z diuretykiem (wskazując na wyraźną preferencję diuretyków tiazydopodobnych nad tiazydowymi), czyli połączenia uwzględnionego we wnioskowanym produkcie leczniczym (PTNT 2019). Według większości odnalezionych wytycznych zagranicznych leczenie NT należy rozpocząć od terapii skojarzonej dwulekowej. Wiele z nich rekomenduje stosowanie skojarzenia/połączenia ARBs z diuretykiem (ESC/ESH 2018; ACC/AHA 2017; HC 2020). Należy podkreślić również fakt, że zalecane jest stosowanie preparatów złożonych w postaci SPC ze względu na silniejszy efekt hipotensyjny, zmniejszenie ilości zażywanych tabletek, co wiąże się z poprawą przestrzegania zaleceń przez pacjenta, wzrostem adherencji, silniejszym efektem hipotensyjnym przy mniejszych dawkach poszczególnych składowych leku, lepszą tolerancją (mniej objawów niepożądanych), a także niższymi kosztami (WHO 2021, PTNT 2019).

Preparat Ylpio® nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce. Aktualnie w Polsce nie jest również refundowany żaden lek złożony zawierający w swoim składzie sartan i diuretyk tiazydopodobny. Finansowane ze środków publicznych są połączenia ARBs z diuretykami tiazydowymi (które według wytycznych PTNT 2019 charakteryzują się mniejszą skutecznością w porównaniu z diuretykami tiazydopodobnymi), a także połączenia diuretyków tiazydopodobnych, tj. indapamid z innymi lekami antyhipertensyjnymi, takimi jak amlodypina czy perindopril (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest objęcie refundacją preparatu Ylpio® w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone. Produkt leczniczy Ylpio® będzie dostępny w sprzedaży aptecznej (w ramach katalogu A), przy poziomie odpłatności 30%.



Uwzględniając fakt, że produkt Ylpio® może być stosowany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Ylpio® będzie terapia obejmująca jednoczesne podawanie telmisartanu i indapamidu w identycznych dawkach odpowiednio 80 mg i 2,5 mg (bądź 40 mg i 1,25 mg w przypadku podziału tabletki), odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym Ylpio®. Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie MZ) dostępne są opakowania indapamidu jedynie w dawce 2,5 mg i 1,5 mg, w związku z czym przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidu zawarte w połowie tabletki Ylpio® wywołuje taki sam efekt terapeutyczny jak 1,5 mg indapamidu zawarte w 1 tabletkie - komparator dla połowy tabletki Ylpio® stanowi skojarzenie TEL 40 mg + IND 1,5 mg.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w osobnych tabletkach w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym
Interwencja (I)	Lek złożony telmisartan/indapamid (Ylpio, PRO.MED.PL sp. z o.o.): I. cała tabletkę, tj. 80 mg/2,5 mg na dobę II. pół tabletkę, tj. 40 mg/1,25 mg na dobę
Komparator (C)	Terapia skojarzona telmisartan + indapamid: I. 2 tabletkę, tj. 80 mg + 2,5 mg na dobę II. 2 tabletkę, tj. 40 mg + 1,5 mg na dobę
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wartości ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); • odpowiedź na leczenie; • parametry (świadczące o powikłaniach) pozwalające na ocenę stopnia uszkodzenia narządów; • parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności połączenia telmisartanu i indapamidu w 1 tabletkę oraz skojarzenia telmisartanu i indapamidu w 2 osobnych tabletkach; Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych leku złożonego telmisartan/indapamid¹ (TEL/IND, Ylpio®, PRO.MED.PL sp. z o.o.), stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Analiza problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania połączenia telmisartanu i indapamidu w 1 tabletkę w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);

¹ W niniejszej analizie „/” oznacza preparat złożony w 1 tabletkę, natomiast „+” oznacza skojarzenie leków w osobnych tabletkach.

- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nadciśnienie tętnicze (NT) jest definiowane jako ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. Ze względu na etiologię wyróżniamy nadciśnienie pierwotne, którego jednoznaczna przyczyna nie została dotychczas poznana oraz nadciśnienie wtórne, będące następstwem m.in. chorób nerek, zaburzeń hormonalnych, wad układu sercowo-naczyniowego, a także wielu innych schorzeń. Warto nadmienić również, że nadciśnienie pierwotne jest najczęściej występującym typem nadciśnienia, ponieważ dotyczy ponad 90% przypadków (Szczeklik 2019).

2.1.1 Klasyfikacja

Nadciśnienie tętnicze zgodnie z klasyfikacją ICD-10 obejmuje jednostki ICD-10 I10-I15, przy czym nadciśnienie samoistne (pierwotne) jest oznaczane kodem ICD-10 I10 (WHO 2008). W zależności od etiologii NT dzieli się na (Szczeklik 2019):

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

W Tab. 1 przedstawiono szczegółową klasyfikację ciśnienia tętniczego (CT), opartą na pomiarach gabinetowych (PTNT 2019). Stopniowanie nadciśnienia tętniczego jest właściwe jedynie dla pomiarów gabinetowych.

Tab. 2. Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego (PTNT 2019, Szczeklik 2019)

Kategoria	Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]		Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]
Optymalne CT	< 120	i	< 80
Prawidłowe CT	120-129	i/lub	80-84
Wysokie prawidłowe CT	130-139	i/lub	85-89
Nadciśnienie 1. stopnia	140-159	i/lub	90-99
Nadciśnienie 2. stopnia	160-179	i/lub	100-109
Nadciśnienie 3. stopnia	≥ 180	i/lub	≥ 110
Izolowane nadciśnienie skurczowe*	≥ 140	i	< 90

W przypadku, gdy wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego należą do różnych kategorii przyjmuje się kategorię wyższą.

* Izolowane nadciśnienie skurczowe również klasyfikuje się według stopni (1, 2 i 3) w zależności od wysokości ciśnienia skurczowego.

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenia fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w pierwotnym nie udaje się wykryć jednoznacznej przyczyny (Szczeklik 2019).

Przyjmuje się, że patogeneza pierwotnego NT jest wieloczynnikowa, a przyczyną rozwoju choroby może być genetyczne uwarunkowanie lub środowiskowe zaburzenie działania jednego lub kilku układów uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego. Istotną rolę w powstawaniu nadciśnienia tętniczego odgrywają (Szczeklik 2019):

- układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA);
- układ współczulny;
- peptydy natriuretyczne;
- substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyń.

Działania powyżej wymienionych czynników są ze sobą ściśle powiązane na zasadzie sprzężeń zwrotnych, ulegających zaburzeniu w przebiegu NT, co prowadzi do ustalenia ciśnienia krwi na wyższym poziomie (Szczeklik 2019).

Czynniki genetyczne

Wysokość ciśnienia tętniczego krwi zależy od wielu genów m.in. genów kodujących różne składowe układu RAA (np. angiotensynogen, konwertazę angiotensyny (ACE), receptor AT₁ angiotensyny II). Zmiany w ekspresji pojedynczych genów wpływają na ostateczny fenotyp w stosunkowo niewielkim stopniu, jednakże zmiany w ekspresji wielu genów jednocześnie mogą w znaczący sposób zwiększać predyspozycje do rozwoju nadciśnienia tętniczego (Szczeklik 2019).

Układ RAA

Układ RAA wpływa na układ sercowo-naczyniowy, gospodarkę wodno-elektrolitową, a także ośrodkowy układ nerwowy (OUN) poprzez działanie angiotensyny II i aldosteronu. Wszystkie składowe układu RAA, niezbędne do wytwarzania angiotensyny II znajdują się w nerkach, ścianie serca i naczyń, mózgu, tkance tłuszczowej i innych tkankach (lokalne układy RAA). Renina jest wytwarzana głównie w komórkach aparatu przykłębuszkowego i bierze udział w wytwarzaniu angiotensyny I, będącej prekursorem biologicznie czynnej angiotensyny II. Sama angiotensyna II wywiera działania biologiczne za pośrednictwem dwóch receptorów - AT₁ i AT₂. Aldosteron działa natomiast przez receptor aldosteronowy (Szczeklik 2019).

Do zwiększania wydzielania reniny prowadzą m.in. (Szczeklik 2019):

- obniżenie ciśnienia w tętnicze doprowadzającej krew do kłębuszka nerkowego;
- zmniejszenie zawartości sodu w moczu napływającym do kanałika dystalnego nefronu;
- pobudzenie receptorów adrenergicznych β₁ w komórkach aparatu przykłębuszkowego przez noradrenalinę uwalnianą z zakończeń współczulnych;
- inne substancje wazoaktywne, m.in. prostaglandyna E₂ (PGE₂) i prostacyklina (PGI₂).

Wydzielanie reniny hamują m.in. angiotensyna II, wazopresyna, endotelina i przedsiorkowy peptyd natriuretyczny. Chorzy na nadciśnienie tętnicze nie stanowią jednorodnej grupy pod

względem aktywności reninowej osocza (ARO) - może być ona zmniejszona, zwiększona lub prawidłowa (Szczeklik 2019).

Omawiając etiologię NT warto wspomnieć również w jaki sposób angiotensyna II wywiera różnorodne działania poprzez receptor AT₁ (Szczeklik 2019):

- angiotensyna II działa bezpośrednio na układ sercowo-naczyniowy poprzez:
 - skurcz mięśni gładkich ściany naczyń, także tętnic wieńcowych;
 - uwalnianie innych substancji wazopresyjnych: katecholamin, wazopresyny, endoteliny i aldosteronu;
 - udział w przebudowie naczyń i serca, czego efektem jest przerost i rozrost komórek mięśni gładkich naczyń oraz przerost, włóknienie i usztywnienie mięśnia sercowego;
 - działanie inotropowododatnie i arytmogenne;
- angiotensyna II wywiera działania aterogenne i prozakrzepowe poprzez:
 - aktywację płytek krwi, pobudzenie ich adhezji i agregacji, zwiększenie wrażliwości płytek krwi na działania czynników aktywujących płytki;
 - zwiększone wytwarzanie reaktywnych związków tlenu i cząsteczek przylegania;
 - hamowanie śródbłonkowej syntazy tlenu azotu;
 - pobudzenie i migrację makrofagów;
 - hamowanie aktywności fibrynolitycznej (zwiększenie ekspresji PAI-1 i PAI-2 - inhibitorów aktywatora plazminogenu);
- angiotensyna II oddziałuje w obrębie OUN poprzez:
 - uwalnianie wazopresyny;
 - zwiększenie pragnienia i chęci spożywania słonych potraw;
 - zwiększenie napięcia układu współczulnego;
- angiotensyna II działa w nerkach poprzez:
 - zwiększenie wchłaniania Na⁺ w kanalikule bliższym;
 - zwiększenie wydalania K⁺ w dalszym odcinku nefronu;
 - skurcz naczyń (zwłaszcza tętniczki odprowadzającej krew z kłębuszka nerkowego);
 - hamowanie zwrotnego wytwarzania reniny;
 - włóknienie kłębuszkowe i śródmiąższowe;
- angiotensyna II działa w nadnerczach:
 - zwiększa wydzielanie aldosteronu;
 - zwiększa wydzielanie adrenaliny i noradrenaliny.

Wspomniany wcześniej aldosteron jest wytwarzany w korze nadnerczy oraz lokalnie, m.in. w ścianie naczyń i w sercu. Wywiera on działanie za pośrednictwem receptora aldosteronowego. Przyczynia się do:

- zwiększenia zwrotnego wchłaniania Na⁺ i wydzielania K⁺ i H⁺ do światła kanalika;
- włóknienia i przerostu mięśnia sercowego oraz ściany tętnic, zmniejszenia podatności naczyń.

Aldosteron ma również działanie proarytmiczne (Szczeklik 2019).

Układ współczulny

Wzmoczona aktywność układu współczulnego prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego, będącego następstwem zwiększenia: pojemności minutowej serca (poprzez zwiększanie kurczliwości mięśnia sercowego i przyspieszenia czynności serca), oporu obwodowego (wskutek skurczu mięśni gładkich naczyń), wolemii oraz aktywności układu RAA (przyczynia się do powyższych). Utrzymująca się zwiększona aktywność układu współczulnego może skutkować przerostem lewej komory serca oraz przebudową ściany naczyń krwionośnych (Szczeklik 2019).

Peptydowe hormony natriuretyczne

Do utrzymywania wysokości ciśnienia krwi na stałym poziomie przyczyniają się głównie: przedsionkowy hormon natriuretyczny (ang. *atrial natriuretic peptide*, ANP) oraz peptyd typu B (ang. *B-type natriuretic peptide*, BNP). Cząsteczki te przeciwdziałają różnym mechanizmom, powodującym wzrost ciśnienia, tj.: rozkurczowi naczyń, zwiększeniu filtracji kłębuszkowej oraz wydalaniu wody i sodu, a także hamowaniu działania angiotensyny II, aldosteronu, noradrenaliny, wazopresyny i endoteliny I. Ich niedobór może odgrywać rolę w NT (Szczeklik 2019).

Substancje, wytwarzane przez śródbłonek naczyńniowy

Komórki śródbłonna uwalniają substancje rozszerzające (PGI₂, tlenek azotu) i kurczące naczynia (endoteliny). Tlenek azotu (NO) jest jedną z najbardziej aktywnych substancji rozszerzających naczynia. Działa lokalnie, wspomagając rozkurcz mięśni gładkich, zahamowanie agregacji płytek krwi, efekt antyproliferacyjny oraz zapobiega utlenianiu lipidów przez wolne rodniki tlenowe. Prawdopodobnie jego niedobór przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Endoteliny (1,2 i 3) mają natomiast bardzo silne działanie presyjne oraz działają mitogennie. Dowiedzione, że NO przeciwdziała wpływowi endoteliny na ścianę naczyniową. W sytuacji, kiedy równowaga pomiędzy endoteliną a NO zostaje zachwiana może dochodzić do wzrostu ciśnienia tętniczego. Dodatkowo endoteliny przyczyniają się do przerostu mięśnia sercowego u chorych na nadciśnienie tętnicze (Szczeklik 2019).

Czynniki środowiskowe

Dowiedziano, że istnieje związek pomiędzy spożyciem soli, a wysokością ciśnienia tętniczego, częstością występowania nadciśnienia tętniczego oraz ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Można wyróżnić „osoby sodowrażliwe”, u których zwiększenie spożycia soli wiąże się z nasilonym wzrostem ciśnienia tętniczego oraz osoby, u których zwiększone spożycie soli prowadzi co najwyżej do niewielkiego wzrostu ciśnienia tętniczego. Wspomniana „sodowrażliwość” związana jest z tzw. ciśnieniem niskoreninowym, starszym wiekiem, insulinoopornością, zespołem metabolicznym, cukrzycą, wzmoczoną aktywnością układu współczulnego i niewydolnością nerek. Wykazano, że otyłość oraz stres psychiczny zwiększają ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, a regularna aktywność fizyczna zazwyczaj wiąże się z niższym CT oraz mniejszym ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych (Szczeklik 2019).

Dla porównania - przyczyny powstawania wtórnego NT, które nie jest przedmiotem niniejszej analizy (Szczeklik 2019):

- choroby nerek:
 - choroby mięśniowe: ostre i przewlekłe zapalenie kłębuszków nerkowych, torbielowatość nerek, wodonercze, nefropatia cukrzycowa;
 - nadciśnienie naczyniowonerkowe: zwężenie tętnicy nerkowej, zapalenie naczyń wewnątrznerkowych;
 - guzy wywodzące się z aparatu przykłębuszkowego nerek wydzielające w nadmiarze reninę;
 - zespoły pierwotnej retencji sodu - zespół Liddle'a, zespół Gordona;
- choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego:
 - hiperaldosteronizm pierwotny, wywołany gruczolakiem lub obustronnym przerostem kory nadnerczy;
 - zespół Cushinga;
 - guzy wydzielające katecholaminy (guz chromochłonny i przyzwojaki);
 - nadczynność lub niedoczynność przytarczyc;
 - zespół rakowiaka;
 - akromegalia;
- koarktacja aorty;
- NT wywołane ciążą, stan przedrzucawkowy lub rzucawka;
- ostry stres - oparzenia, odstawienie alkoholu u osób uzależnionych, psychogenna hiperwentylacja, hipoglikemia, po dużych zabiegach operacyjnych;
- zespół obturacyjnego bezdechu sennego;
- zwiększona objętość płynu wewnątrznaczyniowego;
- choroby układu nerwowego:
 - stany zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego;
 - zespół Guillaina i Barrégo;
 - porażenie czterokończynowe;
 - dysautonomia rodzinna;
- leki - sympatykomimetyki (także w postaci kropli do nosa), kortykosteroidy, erythropoetyna, cyklosporyna, takrolimus, inhibitory monoaminooksydazy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, preparaty lukrecji, karbenoksolon, doustne środki antykoncepcyjne;
- substancje toksyczne:
 - narkotyki: amfetamina, kokaina;
 - inne: zatrucia metalami ciężkimi, nadużywanie alkoholu, nikotyna.

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny niepowikłanego nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest mało charakterystyczny. Zazwyczaj przebiega ono bezobjawowo, aż do momentu pojawienia się powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Wśród objawów choroby wymieniają: bóle głowy, łatwe męczenie się czy zaburzenia snu (Szczeklik 2019).

Podwyższone CT zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych (wzrost ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg, a rozkurczowego o 10 mm Hg podwaja ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych). NT cechuje się zróżnicowanym przebiegiem - u niektórych chorych przez długi czas przebiega bezobjawowo, u innych bardzo gwałtownie z szybkim rozwojem powikłań narządowych tj.: przerost lewej komory serca, niewydolność serca, przyspieszony rozwój miażdżycy w tętnicach szyjnych, wieńcowych, nerkowych i tętnicach kończyn dolnych; zwiększenie sztywności naczyń, zawał serca, udar mózgu, upośledzenie czynności nerek i ich niewydolność, rozwarstwienie aorty, zmiany w naczyniach siatkówki (Szczeklik 2019).

Obecność jakiegokolwiek choroby sercowo-naczyniowej i nerek jest związana z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i wymaga natychmiastowego, intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego. Zwiększone zagrożenie stwarza również pojawienie się powikłań narządowych związanych z NT. Wykonanie badań w kierunku subklinicznych powikłań narządowych jest szczególnie uzasadnione u chorych na NT obciążonych umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, gdyż pozwala na lepszą stratyfikację ryzyka (Szczeklik 2019).

Do powikłań narządowych, występujących w przebiegu NT zalicza się (Szczeklik 2019, Maśliński 2012):

- przerost lewej komory serca - niezależny czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Występuje u blisko 30% chorych z łagodnym lub umiarkowanym NT i u >90% chorych z nadciśnieniem ciężkim, a zwłaszcza złośliwym. Stwierdzenie koncentrycznego przerostu mięśnia w badaniu echokardiograficznym (tj. spełnione kryteria przerostu oraz iloczyn grubości ściany i promienie >0,42) wiąże się z największym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a zmniejszenie cech przerostu mięśnia lewej komory (elektrokardiograficznych lub echokardiograficznych) w wyniku leczenia jest związane ze zmniejszeniem tego ryzyka;
- pogrubienie błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej - szacuje się, że pogrubienie błony wewnętrznej i środkowej (ang. *intima-media thickness*, IMT) >0,9 mm, oceniane w tętnicy szyjnej za pomocą badania ultrasonograficznego, poprzedza rozwój zmian miażdżycowych. Dowiedziono istnienia związku pomiędzy IMT a częstszym występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych;
- zwiększona sztywność tętnic - NT przyczynia się do zwiększenia sztywności tętnic na skutek zmian w ścianie naczyniowej (w tym przebudowę włóknistą). Efektem zwiększonej sztywności tętnic jest wzrost ciśnienia tętniczego i ciśnienia tętna. Wskaźnikiem sztywności tętnic o istotnym znaczeniu predykcyjnym dla powikłań sercowo-naczyniowych jest szyjno-udowa prędkość fali tętna - wartość >10 m/s

uznawana jest za wykładnik zwiększenia sztywności tętnic i powikłanie narządowe NT;

- zmiany miażdżycowe mogące prowadzić do incydentów TIA (przejściowego niedokrwienia), a w niektórych przypadkach do udaru mózgu - niedokrwiennego lub krwotocznego;
- zmniejszenie przesączania kłębuszkowego - eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²;
- zwłóknienie i pomniejszenie nerek, mogące doprowadzić do nieodwracalnej niewydolności nerek;
- albuminuria 30-300 mg/24 h lub stosunek stężenia albuminy i kreatyniny w moczu 30-300 mg/g (3,4-34 mg/mmol), najlepiej oceniany w porannej próbce moczu, jest wczesnym objawem uszkodzenia nerek w przebiegu NT i czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. U pewnego odsetka chorych z łagodnym lub umiarkowanym NT, przewlekłe leczenie hipotensyjne prowadzi do ustąpienia albuminurii;
- zmiany w naczyniach siatkówki oka, odpowiadające stopniowi uszkodzenia innych narządów - na podstawie obrazu dna oka objawy nadciśnienia dzieli się na 4 okresy:
 - I - prawidłowe lub nieznacznie zmienione naczynia siatkówki oka;
 - II - występuje zwężenie i zgrubienie ścian naczyń, objaw krzyżowania się naczyń tętniczych z żylnymi (objaw Gunna);
 - III - pojawiają się objawy przesiąkania osocza i krwinek poza naczynia, wybroczyny i zmiany degeneracyjne;
 - IV - pojawia się obrzęk tarczy nerwu wzrokowego;
 - Zejściowym stanem jest utrata widzenia.

2.1.4 Rozpoznawanie

Postępowanie diagnostyczne zawiera (MP 2021):

1. Potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego;
2. Ustalenie przyczyny nadciśnienia tętniczego (pierwotne czy wtórne)
3. Ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, powikłań narządowych i chorób towarzyszących.

Wysokość ciśnienia tętniczego ustala się, wykorzystując pomiary kliniczne, te wykonywane samodzielnie przez pacjenta oraz pomiary automatyczne. Z uwagi na niską wykrywalność NT w Polsce u wszystkich osób dorosłych, zalecane jest wykonywanie przesiewowych pomiarów ciśnienia tętniczego co najmniej raz w roku (Szczeklik 2019).

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami PTNT, badania diagnostyczne rekomendowane u chorych na NT można podzielić na (PTNT 2019):

- podstawowe - ich wykonanie jest niezbędne u każdego chorego z NT;
- dodatkowe - przeprowadzanie w miarę dostępności u wszystkich chorych;
- rozszerzone - wykonywane tylko u niektórych chorych, mają za zadanie pogłębić diagnostykę NT, prowadzoną w ośrodkach referencyjnych.

Badania podstawowe obejmują (PTNT 2019):

- morfologię krwi;
- stężenie glukozy w osoczu na czczo lub doustny test obciążenia glukozą (ang. *oral glucose tolerance test*, OGTT) w przypadku wskazań;
- stężenie sodu i potasu w surowicy;
- stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL (ang. *high-density lipoproteins*) i LDL (ang. *low-density lipoproteins*) oraz triglicerydów w surowicy;
- stężenie kreatyniny w surowicy i szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR);
- stężenie kwasu moczowego w surowicy;
- stężenie hormonu tyreotropowego (ang. *thyroid stimulating hormone*, TSH) w surowicy;
- aktywność aminotransferazy alaninowej (ang. *alanine aminotransferase*, ALT) w surowicy;
- badanie ogólne moczu (z oceną osadu moczu);
- ocena albuminurii (test paskowy lub inny);
- 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram.

Wyniki powyżej wymienionych badań podstawowych umożliwiają uzyskanie informacji na temat obecności powikłań narządowych NT, tj. przerostu lewej komory serca (EKG), sztywności naczyń (pomiar ciśnienia skurczowego i rozkurczowego), uszkodzenia nerek (ocena stężenia kreatyniny i eGFR, badanie ogólne moczu z oceną osadu moczu) (PTNT 2019).

W celu pełniejszej oceny powikłań narządowych NT, dokładniejszej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz przesiewowego poszukiwania wtórnych postaci NT u każdego chorego z NT należy wykonać (w miarę dostępności) (PTNT 2019):

- badanie USG nerek z oceną dopplerowską przepływów w tętnicach nerkowych;
- badanie echokardiograficzne²;
- obliczenie wskaźnika albumina/kreatynina (ang. *urine albumin-to-creatinine ratio*, UACR) (poranna próbka moczu);
- obliczenie wskaźnika aldosteronowo-reninowego (ang. *aldosterone-to-renin ratio*, ARR) po 2 godz. pionizacji (chorzy z NT 2. i 3. stopnia);
- badanie dna oka (chorzy z NT 2. i 3. stopnia).

Badania rozszerzone obejmują (PTNT 2019):

- badanie dopplerowskie tętnic szyjnych;

² Badanie echokardiograficzne w porównaniu z EKG jest badaniem bardziej czułym w wykrywaniu przerostu lewej komory serca, ponadto dostarcza istotnych informacji dotyczących struktury i funkcji serca. Pozwala na bardziej dokładną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, a w obserwacji odległej umożliwia monitorowanie skuteczności leczenia. Badanie echokardiograficzne powinno obejmować ocenę: masy mięśnia lewej komory i grubości przegrody i ściany tylnej, funkcji skurczowej lewej komory, funkcji rozkurczowej lewej komory (ze szczególnym uwzględnieniem wymiarów lewego przedsionka), obecności poszerzenia aorty i cech koarktacji aorty, zastawek serca.

- 24-godzinną rejestrację EKG w przypadku zaburzeń rytmu serca;
- badanie wskaźnika kostka-ramię (ang. *ankle-brachial index*, ABI);
- badanie prędkości fali tętna (ang. *pulse wave velocity*, PWV);
- ocenę wydalania sodu i potasu z moczem;
- ilościową ocenę białkomoczu/albuminurii.

Celem dalszych badań specjalistycznych jest wykrycie niektórych powikłań narządowych (np. rezonans magnetyczny u osób z podejrzeniem encefalopatii nadciśnieniowej), zwykle niezbędne dla ustalenia lub wykluczenia wtórnych postaci NT (PTNT 2019).

Tab. 3. Zestawienie badań podstawowych, dodatkowych i rozszerzonych wykonywanych u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego (PTNT 2019).

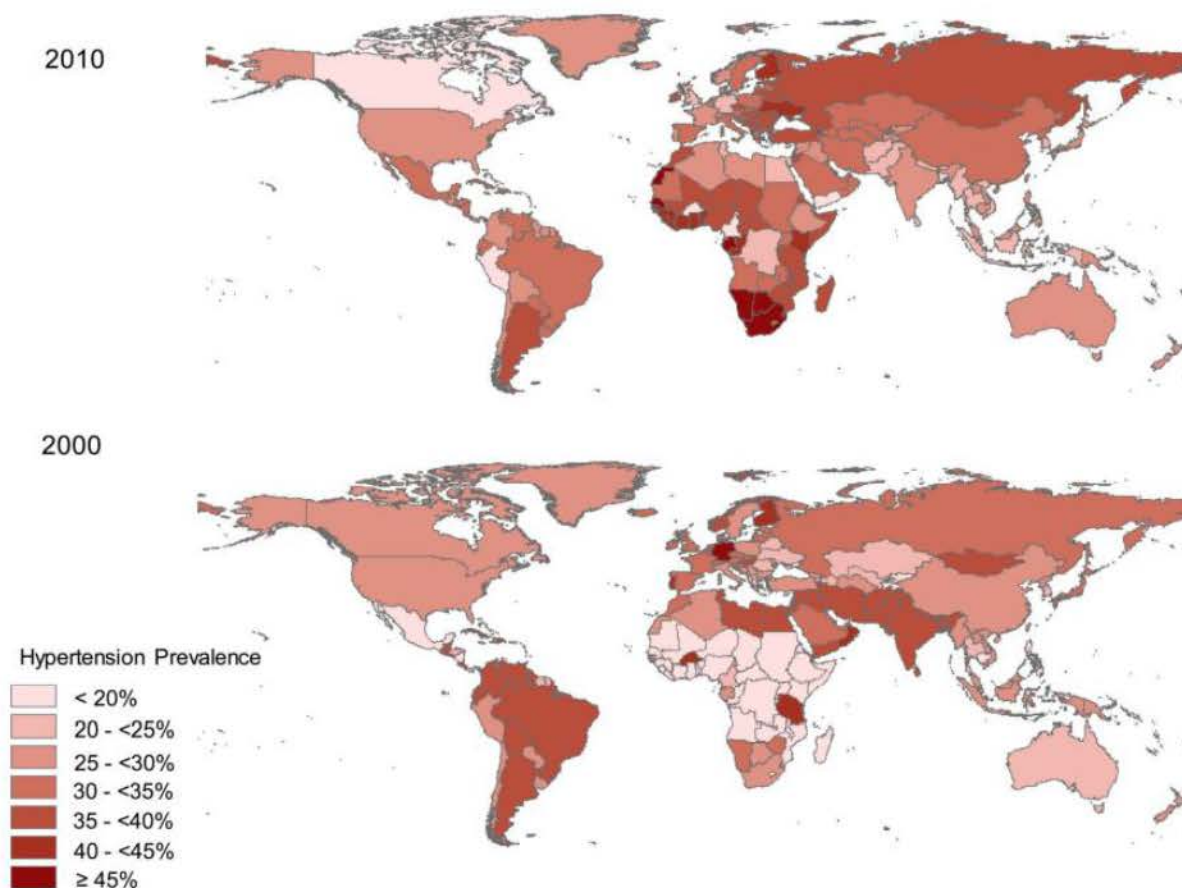
Badania podstawowe	Badania dodatkowe	Badania rozszerzone
Morfologia krwi obwodowej	Badanie USG nerek z dopplerowską oceną przepływów w tętnicach nerkowych	Badanie USG tętnic szyjnych
Stężenie glukozy w osoczu na czczo lub OGTT w przypadku wskazań	Obliczenie wskaźnika albumina/kreatynina (próbka moczu)	Wydalenie sodu i potasu w moczu
Stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL, triglicerydów w surowicy	Badanie echokardiograficzne	24-godzinna rejestracja EKG w przypadku zaburzeń rytmu serca
Stężenie potasu, sodu i kwasu moczowego w surowicy	Obliczenie wskaźnika aldosteronowo-reninowego w osoczu po 2 godzinach pionizacji	Pomiar ABI
Stężenie kreatyniny w surowicy (w połączeniu z szacunkową oceną GFR)	Badanie dna oka (chorzy z ciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia)	Pomiar PWV
Badanie ogólne moczu (z oceną osadu moczu)	Jakościowa ocena białkomoczu u kobiet w okresie rozrodczym	Dalsze poszukiwanie uszkodzeń mózgu, serca, nerek i naczyń
Aktywność ALT w surowicy		
Stężenie TSH w surowicy		
12-odprowadzeniowe badanie EKG		

2.1.5 Epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze jest uważane za najważniejszy modyfikowalny czynnik ryzyka chorób układu krążenia, a według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) jest pierwszą przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie (PTNT 2019). Od 1975 roku (do roku 2015) liczba dorosłych chorych o podwyższonym ciśnieniu krwi na świecie wzrosła z 594 milionów do ponad 1,13 miliarda osób - głównie w krajach mało i średnio rozwiniętych. Szacuje się, że w 2025 roku liczba ta wzrośnie do 1,65 mln. W 2015 roku średnio co czwarty mężczyzna oraz co piąta kobieta miała NT. Najwyższy odsetek mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym odnotowano w krajach Europy Środkowo-Wschodniej: w Chorwacji, na Łotwie,

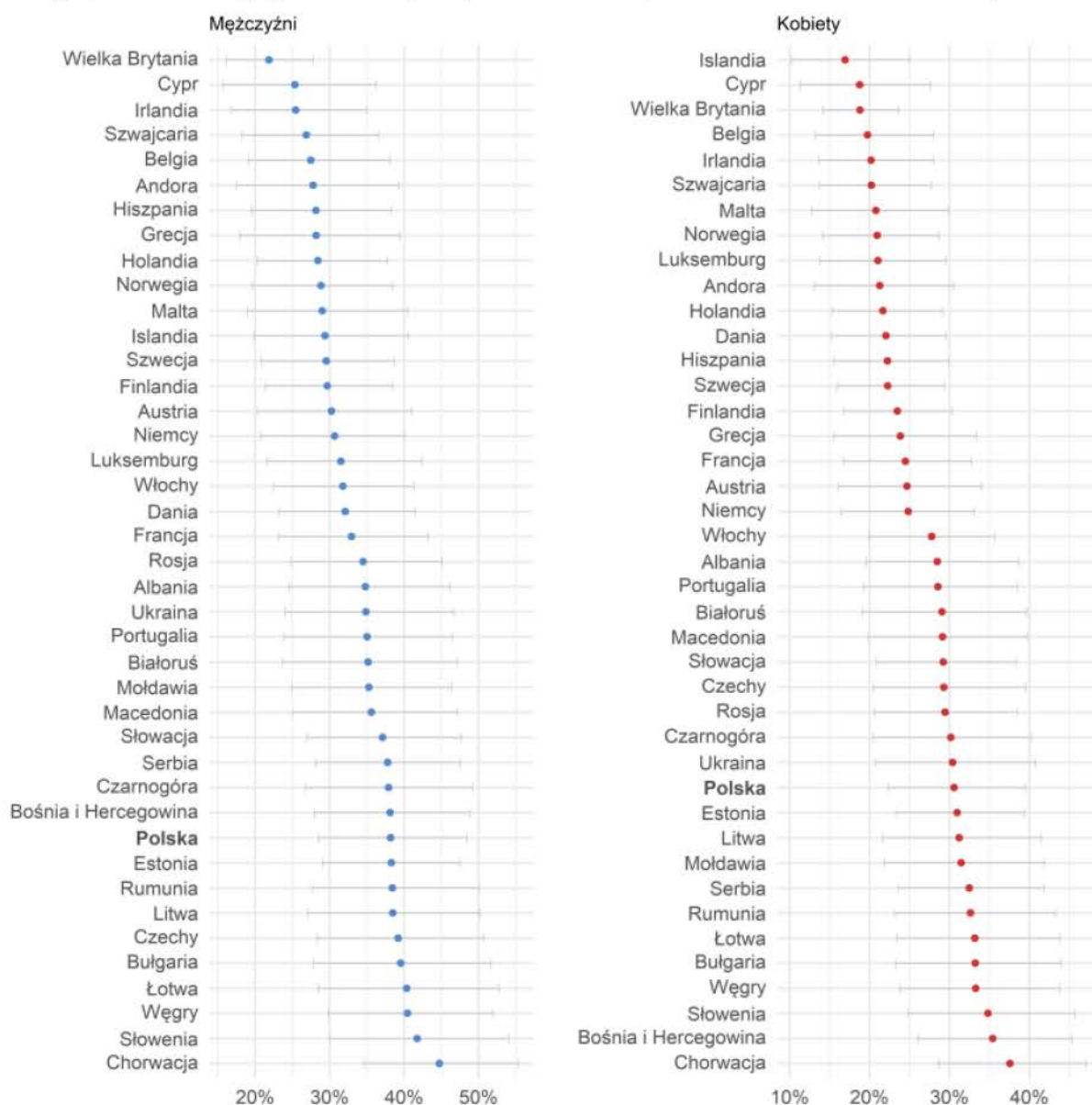
Litwie, Węgrzech oraz w Słowenii. U kobiet nadciśnienie tętnicze najczęściej występowało w krajach afrykańskich tj.: Niger, Czad, Mali, Burkina Faso i Somalia. W wymienionych krajach ok. 30% kobiet miało NT. Mniej niż 1 na 5 osób kontroluje swoje schorzenie (NCD 2017, Baszczuk 2014, WHO 2022).

Ryc. 1. Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości, dotyczący nadciśnienia u dorosłych powyżej 20 rż. w 2000 i 2010 roku (Mills 2016).



Według danych dotyczących 41 krajów europejskich, najniższy odsetek dorosłych osób, zarówno kobiet jak i mężczyzn, obserwowany jest w Wielkiej Brytanii, Islandii, Cyprze, Irlandii, Belgii i Szwajcarii (patrz Ryc. 2.). Biorąc pod uwagę populację mężczyzn, najniższy odsetek chorych na NT obserwuje się w Wielkiej Brytanii (21,9% [95%CI: 16,1; 27,8]), u kobiet natomiast w Islandii - 16,9% [95%CI: 10,23; 25,1]. Największy udział procentowy chorych na NT wśród mężczyzn odnotowano w Chorwacji, Słowenii, na Węgrzech, Łotwie i w Bułgarii, a wśród kobiet w Bośni i Hercegowinie (NFZ 2019).

Ryc. 2. Odsetek dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym w poszczególnych krajach europejskich z uwzględnieniem płci (średnia i 95% przedział ufności; NFZ 2019).



Zgodnie z danymi przedstawionymi na Ryc. 2, Polska znajdowała się na 32. miejscu pod względem udziału dorosłych mężczyzn z NT (38,1% [95%CI: 28,6; 48,5]) oraz na 30. miejscu pod względem udziału dorosłych kobiet z NT (30,6% [95%CI: 22,3; 39,5]) (NFZ 2019).

Polska należy do krajów o stosunkowo wysokim odsetku chorych na nadciśnienie tętnicze (Baszczuk 2014). Dotychczas w naszym kraju przeprowadzono kilka badań epidemiologicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego (NFZ 2019):

- Pol-MONICA - badanie prowadzone w latach 1983/84, 1987/88, 1992/93;
- NATPOL I (1994 r.), NATPOL II (1997 r.), NATPOL III PLUS (2002 r.), NATPOL 2011 (2011 r.);
- WOBASZ (2003-2005 r.), WOBASZ II (2013-2014 r.);
- PolSenior (2012 r.);

- praca Matyszko 2019, w której opublikowano wyniki badania przeprowadzonego w ramach międzynarodowej akcji screeningowej (ang. *May Measurement Month 2017*, MMM2017) (Matyszko 2019).

Według zaprezentowanych powyżej badań epidemiologicznych (patrz Tab. 4), przeprowadzonych w latach 1997-2017, NT występuje u od 29% (NATPOL PLUS) do 45% (WOBASZII) dorosłych oraz u 76% osób w wieku 65+ (Pol Senior) (NFZ 2019). Szacuje się, że ok. 10,5 mln ludzi w Polsce ma nadciśnienie tętnicze (Miazgowski 2019).

Tab. 4. Przegląd wybranych polskich badań dotyczących rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego (NFZ 2019).

Badanie	Rok badania	Wielkość próby	Wiek respondentów	Występowanie nadciśnienia tętniczego
NATPOL II	1997	1 664	18-91	44%
NATPOL PLUS	2002	3 051	18-94	29-36%
WOBASZ	2003-2005	14 755	20-74	37%
NATPOL 2011	2011	2 413	18-79	33%
PolSenior	2012	4 929	65+	76%
WOBASZ II	2013-2014	6 163	19-99	45%
MMM2017	2017	5 834	18+	35%

Na podstawie danych sprawozdawczych NFZ³ w Polsce w 2018 roku było 9,9 mln osób powyżej 17 rż. z nadciśnieniem tętniczym. Stanowiło to ok. 31,5% dorosłej populacji - patrz Tab. 5. Analizując dane dotyczące chorobowości na przestrzeni lat, zaobserwowano że liczba chorych na NT w 2018 r. wzrosła o 194 tys. w porównaniu do roku 2013. Wzrost chorobowości dotyczącej NT możliwy jest również do zaobserwowania w odsetku chorych w populacji ogólnej osób dorosłych - wzrost o 0,6 punktu procentowego (z 30,9% do 31,5%). W 2018 roku w Polsce na NT chorowało 4,3 mln mężczyzn (29,9% ogólnej populacji dorosłych mężczyzn) oraz 5,6 mln kobiet (33,9% ogólnej populacji dorosłych kobiet) (NFZ 2019).

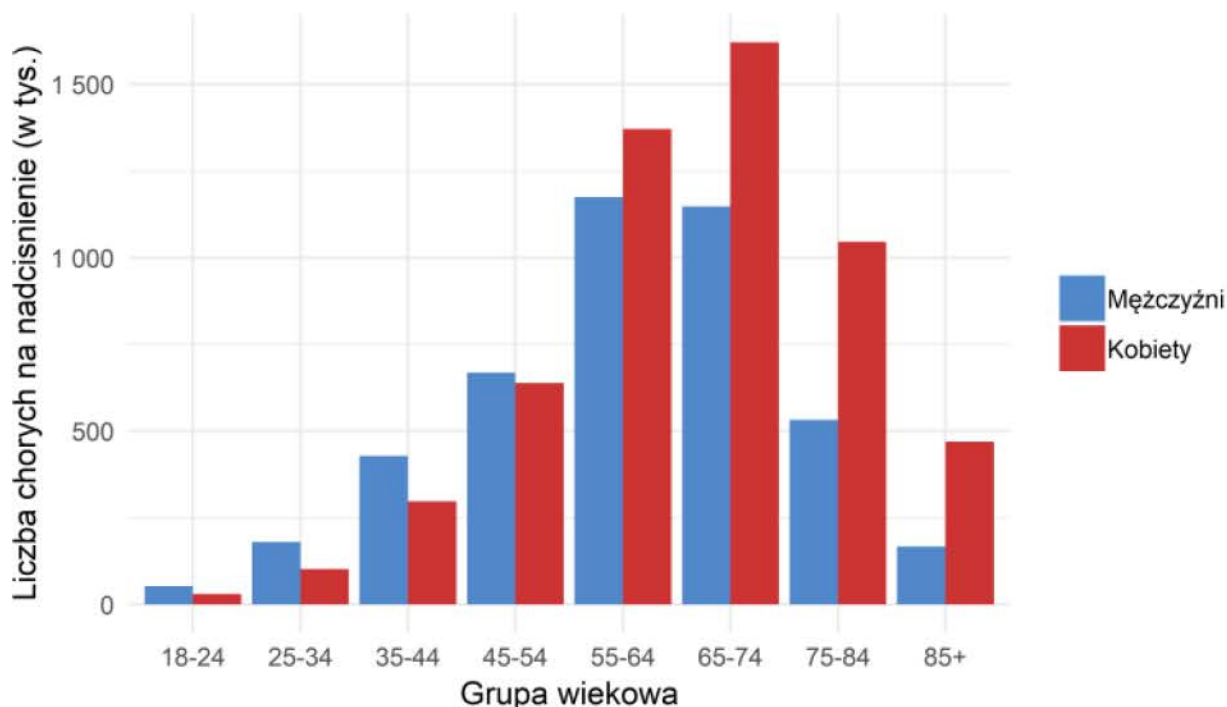
Tab. 5. Występowanie nadciśnienia tętniczego wśród osób dorosłych w Polsce (NFZ 2019).

Rok	Liczba chorych (w tys.)	% populacji dorosłych	Współczynnik chorobowości na 1 000 mieszkańców	Standaryzowany współczynnik chorobowości na 1 000 ludności		
				Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
2013	9 731	30,9	309,2	305,2	335,1	272,5
2014	9 844	31,2	312,3	304,1	332,7	273,1
2015	9 907	31,4	314,2	302,0	329,2	272,5
2016	9 960	31,6	315,9	299,6	325,3	271,7
2017	9 988	31,7	316,9	296,9	321,3	270,4
2018	9 925	31,5	315,2	291,6	314,5	266,7

³ nie uwzględniono chorych, którzy leczyli nadciśnienie tętnicze w sektorze prywatnym lub nie korzystali ze świadczeń NFZ.

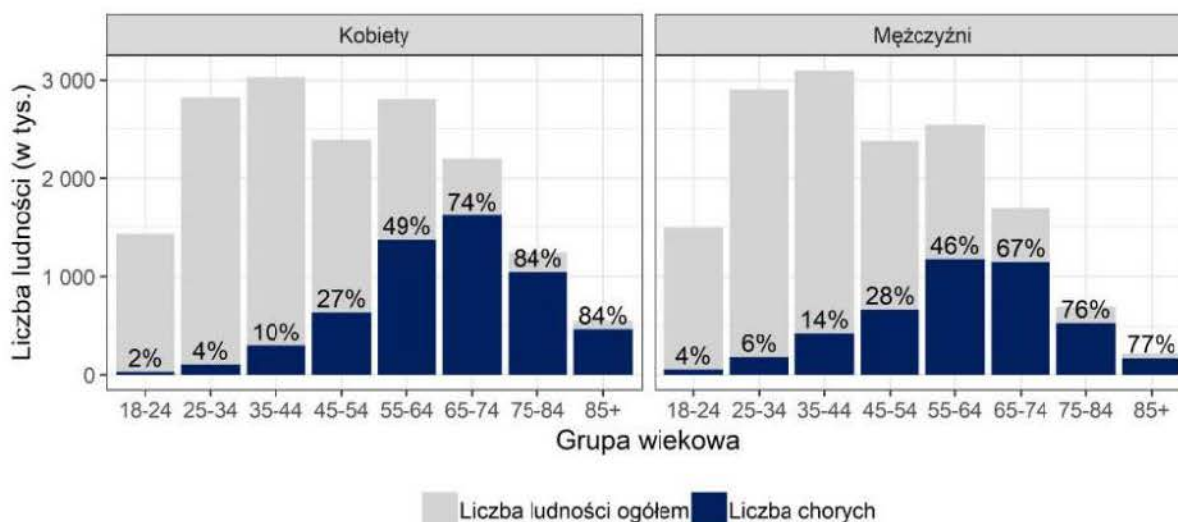
W 2018 r. nadciśnienie tętnicze najczęściej występowało u kobiet w wieku 65-74 lata oraz u mężczyzn w wieku 55-64 lata Ryc. 3. Zauważalna jest znaczna różnica pomiędzy płciami w chorobowości w grupach wiekowych 75-84 oraz 85+, co wynika z dłuższego trwania życia kobiet (NFZ 2019).

Ryc. 3. Liczba osób chorych na nadciśnienie tętnicze według płci i grup wiekowych w Polsce w 2018 r. (NFZ 2019).



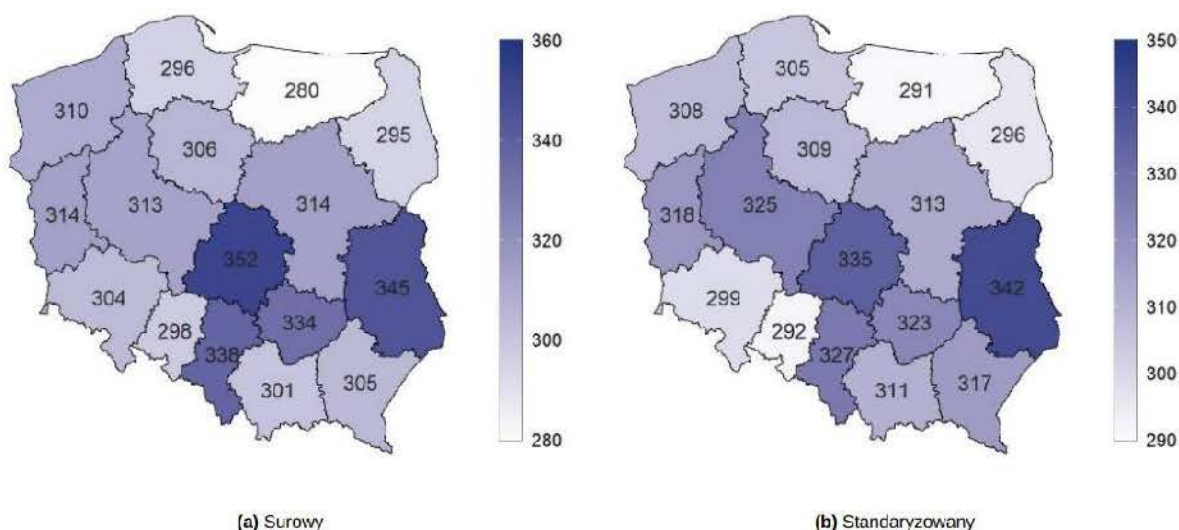
W ujęciu procentowym, w 2018 r. około 84% kobiet w grupach wiekowych 75-84 i 85+ chorowało na nadciśnienie tętnicze. W populacji mężczyzn - ok. 76% w grupie wiekowej 75-84 lata oraz 77% w grupie wiekowej 85+ zmagало się z omawianym schorzeniem - patrz Ryc. 4 (NFZ 2019).

Ryc. 4. Liczba i odsetek ludności chorej na nadciśnienie tętnicze według płci i grup wiekowych w Polsce w 2018 r. (NFZ 2019).



Biorąc pod uwagę chorobowość dotyczącą nadciśnienia tętniczego w poszczególnych województwach, największą liczbę chorych powyżej 17. roku życia, pod koniec 2018 roku w przeliczeniu na liczbę dorosłej ludności odnotowano w województwie łódzkim - surowy współczynnik chorobowości wyniósł 352 chorych na 1 000 dorosłych, a najniższą w województwie warmińsko-mazurskim - współczynnik chorobowości wyniósł 280 chorych na 1 000 dorosłych - patrz Ryc. 5. Uwzględniając strukturę ludności według płci i wieku w województwach, najwyższą wartość współczynnika chorobowości odnotowano w województwie lubelskim, gdzie na 1 000 osób dorosłych przepadały 342 osoby chore na NT. Najniższy standaryzowany wiekiem i płcią współczynnik chorobowości odnotowano w województwie warmińsko-mazurskim (291 chorych na 1 000 dorosłych) oraz w województwie opolskim (292 chorych na 1 000 dorosłych; NFZ 2019).

Ryc. 5. Współczynnik chorobowości dla nadciśnienia tętniczego według województwa zamieszkania pacjenta w 2018 r. (NFZ 2019).



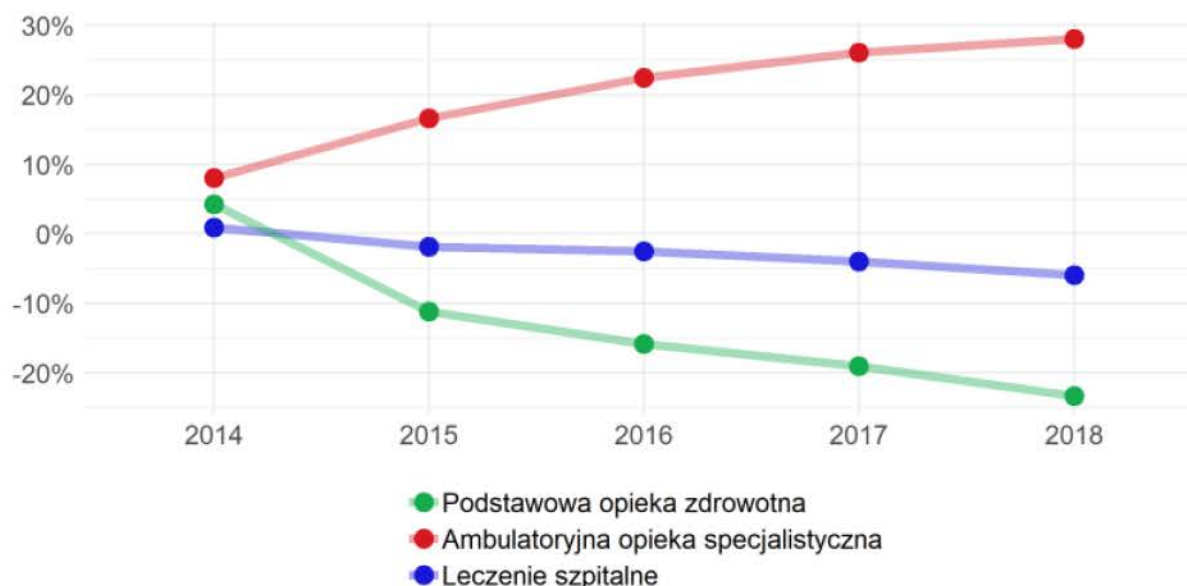
2.1.6 Obciążenie chorobą

W 2018 roku z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym nadciśnienie tętnicze sprawozdano 20,4 mln porad w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), 2,8 mln porad w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) i 877 tys. hospitalizacji w ramach leczenia szpitalnego (LS). W porównaniu z rokiem 2013 liczba porad w ramach POZ z rozpoznaniem nadciśnienie tętnicze zmniejszyła się o ok. 6 mln (ok. 23% w stosunku do 2013 r.), liczba hospitalizacji zmniejszyła się o ok. 55 tys. (6%). Wzrosła natomiast liczba porad w AOS o ok. 605 tys. (ponad 28%) - patrz Tab. 6 i Ryc. 6 (NFZ 2019).

Tab. 6. Liczba porad i hospitalizacji z nadciśnieniem tętniczym w latach 2013-2018 (NFZ 2019).

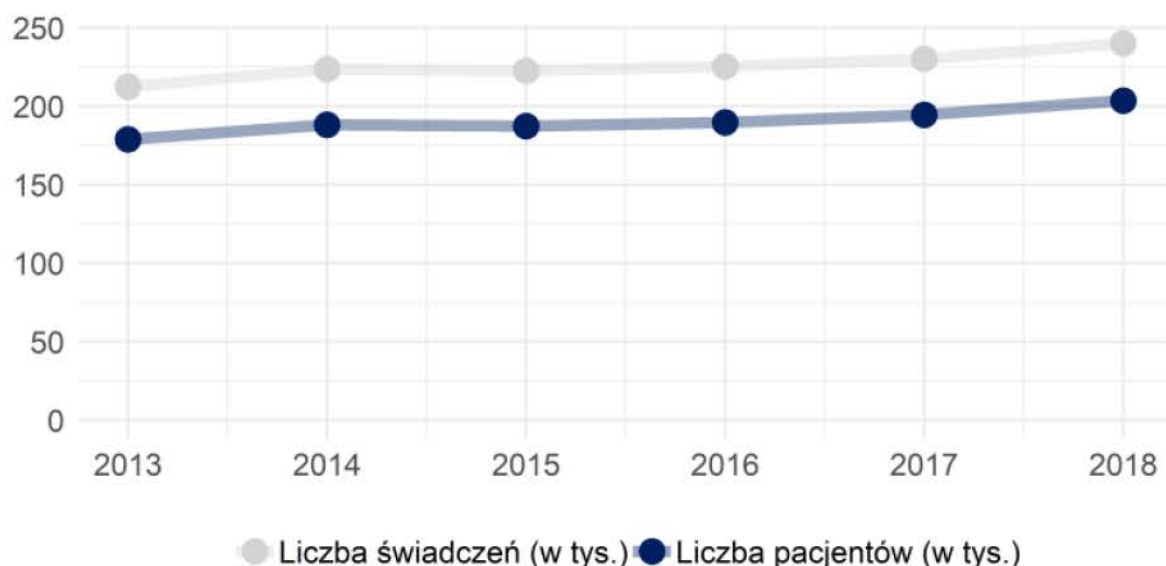
Rok	Podstawowa opieka zdrowotna		Ambulatoryjna opieka specjalistyczna		Lecznictwo szpitalne	
	Liczba porad (w tys.)	Zmiana w stosunku do 2013 roku	Liczba porad (w tys.)	Zmiana w stosunku do 2013 roku	Liczba porad (w tys.)	Zmiana w stosunku do 2013 roku
2013	26 575	-	2 154	-	933	-
2014	27 704	4,30%	2 327	8,00%	941	0,90%
2015	23 612	-11,10%	2 512	16,60%	915	-1,90%
2016	22 362	-15,90%	2 638	22,50%	909	-2,50%
2017	21 511	-19,10%	2 717	26,10%	896	-4,00%
2018	20 368	-23,40%	2 759	28,10%	877	-5,90%

Ryc. 6. Zmiana liczby świadczeń z nadciśnieniem w stosunku do roku 2013 (NFZ 2019).



Analizując dane dotyczące liczby rozpoznań nadciśnienie tętnicze w ratownictwie medycznym zauważalna jest tendencja wzrostowa. W 2018 r. dla 203,5 tys. pacjentów sprawozdano 240,0 tys. świadczeń. W stosunku do roku 2013 liczba ta wzrosła o 13% - patrz Ryc. 7.

Ryc. 7. Liczba świadczeń i pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienie tętnicze w ratownictwie medycznym (lata 2013-2018; NFZ 2019).



W 2018 r. w systemie publicznym świadczenia z powodu nadciśnienia tętniczego (świadczenia z rozpoznaniem głównym nadciśnienie tętnicze) zostały udzielone dla ok. 5,8 mln dorosłych osób - patrz Tab. 7. Stanowiło to ok. 1 mln mniej niż w 2013 r. Liczba chorych, którym udzielono świadczenia w AOS wzrosła w latach 2013-2018 (wzrost o 17%). Liczba pacjentów, którzy byli hospitalizowani z powodu nadciśnienia tętniczego zmalała (spadek o 15%). Łączny koszt udzielenia świadczeń osobom dorosłym z powodu nadciśnienia tętniczego wyniósł w 2018 r. 258,3 mln zł i była to wartość zbliżona do wartości z 2013 r. Koszt udzielenia świadczeń z powodu NT w AOS wzrósł w latach 2013-2018 z 103,5 mln zł do 132,7 mln zł (wzrost o 28%). Koszt świadczeń udzielonych z powodu NT w ramach LS spadł z 128,2 mln zł do 104,1 mln zł (dane dla lat 2013 i 2018; NFZ 2019).

Tab. 7. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu nadciśnienia tętniczego (lata 2013-2018; NFZ 2019).

Rok	Podstawowa opieka zdrowotna		Ambulatoryjna opieka specjalistyczna		Lecznictwo szpitalne	
	Liczba pacjentów (w tys.)	Koszt refundacji świadczeń (w mln zł)	Liczba pacjentów (w tys.)	Koszt refundacji świadczeń (w mln zł)	Liczba pacjentów (w tys.)	Koszt refundacji świadczeń (w mln zł)
2013	6 816,2	253,0	821,7	103,5	221,4	128,2
2014	6 943,7	256,0	867,0	108,5	225,0	126,2
2015	6 501,9	251,4	895,5	115,8	208,8	113,6
2016	6 200,1	252,5	925,6	119,3	200,5	111,3
2017	5 977,1	255,0	950,1	123,4	198,4	109,1
2018	5 769,9	258,3	964,1	132,7	188,0	104,1

Według danych Ministerstwa Zdrowia, na podstawie danych dotyczących wizyt w POZ w 2019 r., najczęstszym rozpoznaniem było samoistne (pierwotne) nadciśnienie (aż 12,68 mln wizyt,

7,64% ogółem). Jednocześnie było to najczęstsze rozpoznanie u pacjentów w wieku powyżej 40 rż. (MPZ 2021).

Oceniano również ilości rozpoznań stawianych przez Zespół Ratownictwa Medycznego (ZRM) na miejscu zdarzenia. Z przeprowadzonej analizy wynika, że w okresie od 1 kwietnia do 31 grudnia 2019 r. trzecim najczęstszym rozpoznaniem było samoistne (pierwotne) nadciśnienie (blisko 130 tys. chorych; ICD-10: I10) (MPZ 2021).

Ryc. 8. Rozpoznania ICD-10 stawiane przez ZRM w okresie od 1 kwietnia do 31 grudnia 2019 r. (MPZ 2021).



Choroba nadciśnieniowa jest ponadto wymieniana w Mapie Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026 jako jeden z głównych problemów zdrowotnych osób dorosłych zakwalifikowanych do opieki czynnej przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (MPZ 2021).

Na podstawie prognozy epidemiologicznej na lata 2020-2028 szacuje się, że nastąpi wzrost wskaźnika zgonów dotyczącego choroby nadciśnieniowej z zajęciem serca (+20,47%) (MPZ 2021).

W celu pomiaru obciążenia chorobą posłużono się wskaźnikiem DALY, który definiuje się jako lata życia skorygowane niesprawnością (ang. *disability-adjusted life year*). Wskaźnik ten odzwierciedla lata życia utracone na skutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku życia w zdrowiu. Wartość DALY obliczana jest jako suma utraconych lat życia z powodu przedwczesnej śmierci - YLL (ang. *years of life lost*) oraz lat przeżytych z niesprawnością - YLD (ang. *years of life with disability*) dla osób z daną jednostką chorobową lub jej skutkami (REF).

Zgodnie z danymi WHO za 2019 rok globalnie z powodu nadciśnieniowej choroby serca, utracono blisko 21 934 707 lat życia w zdrowiu (DALY), w tym oszacowano ponad 1 452 474 lat przeżytych z niesprawnością (YLD) oraz 20 482 232 utraconych lat życia z powodu przedwczesnej śmierci (YLL) - patrz Tab. 8 (WHO DALY 2019).

Tab. 8. Obciążenie nadciśnieniową chorobą serca na świecie - dane na 2019 r. (WHO DALY 2019).

YLL	YLD	DALY
20 482 232,21	1 452 474,67	21 934 706,89

W Polsce według danych IHME (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*) w 2019 roku z powodu nadciśnieniowej choroby serca utracono 134 539,86 lat życia w zdrowiu (DALY), co stanowiło 1,06% wszystkich DALY utraconych z powodu chorób w Polsce - patrz Tab. 9.

Tab. 9. Obciążenie nadciśnieniową chorobą serca w Polsce w 2019 r. (IHME 2019).

Parametr	YLL	YLD	DALY	Zgony
Ilość, lata	122 911,81	11 628,05	134 539,86	8 655,89
Wartość wyrażona w %	1,60	0,23	1,06	2,13
Wskaźnik na 100 tyś. osób	319,80	30,25	350,05	22,52

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

Głównym celem terapii pacjenta z NT jest zmniejszenie śmiertelności oraz globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. W szczególności leczenie NT powinno prowadzić do obniżenia CT do wartości uznanych za docelowe u osób z NT lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Globalna strategia leczenia NT powinna obejmować skorygowanie wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a w szczególności masy ciała, osoczowego stężenia cholesterolu, stężenia kwasu moczowego oraz częstości rytmu serca (PTNT 2019).

Leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje leczenie nefarmakologiczne oraz leczenie farmakologiczne. Zestawienie zalecanego leczenia hipotensyjnego w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego przedstawiono w Tab. 10 (PTNT 2019).

Tab. 10. Zasady wdrażania leczenia hipotensyjnego w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego (PTNT 2019).

Sytuacja kliniczna	Wartość CT [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe CT 130-139/85-89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia CT 140-159/90-99	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia CT 160-179/100-109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia CT ≥ 180/110
	Postępowanie nefarmakologiczne i farmakoterapia hipotensyjna			
Stadium 1. Bez czynników ryzyka	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia po 3-6 miesiącach, gdy CT ≥ 140/90	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 2. wizyty (tzn. od rozpoznania)**	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty**
Stadium 1. 1-2 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia	weryfikacja ABPM*** następnie farmakoterapia		
Stadium 1. ≥ 3 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia			

Sytuacja kliniczna	Wartość CT [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe CT 130-139/85-89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia CT 140-159/90-99	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia CT 160-179/100-109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia CT ≥ 180/110
Postępowanie niefarmakologiczne i farmakoterapia hipotensyjna				
Stadium 2. Powikłania narządowe, cukrzyca bez powikłań, PChN 3	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty**	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty**	
Stadium 3. Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca z powikłaniami, PChN ≥ 4	Modyfikacja stylu życia + rozważ farmakoterapię*			

PChN 3 - przewlekła choroba nerek w stadium 3 (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m³); PChN ≥ 4 - przewlekła choroba nerek w stadium ≥4 stadium (eGFR < 30 ml/min/1,73m³); ABPM - ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego (ang. *ambulatory blood pressure monitoring*).

* W przypadku wysokiego prawidłowego CT często wskazana farmakoterapia lekami o działaniu hipotensyjnym z innych wskazań niż wysokość CT (terapia powikłań sercowych, prewencja sercowo-naczyniowa, nefroprotekcja), bez konieczności uzyskania CT < 130/80 mm Hg; ** Wskazane osiągnięcie docelowych wartości CT w ciągu 3 miesięcy; *** lub za pomocą pomiarów domowych.

Leczenie niefarmakologiczne

Leczenie niefarmakologiczne polega na wdrożeniu zmian stylu życia, które przyczyniają się do obniżenia wartości CT u chorych z NT, zwiększają skuteczność farmakoterapii hipotensyjnej oraz mogą zredukować ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i zapobiegać rozwojowi NT u pacjentów obciążonych genetycznie (PTNT 2019).

Wśród zalecanych zmian stylu życia wymieniane są (PTNT 2019):

- normalizacja masy ciała;
- zachowanie odpowiedniej diety, uwzględniającej zmniejszenie spożycia tłuszczów (zwłaszcza nasyconych) i zwiększenie spożycia warzyw i owoców;
- ograniczenie spożycia alkoholu i soli;
- zaprzestanie palenia tytoniu;
- zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej.

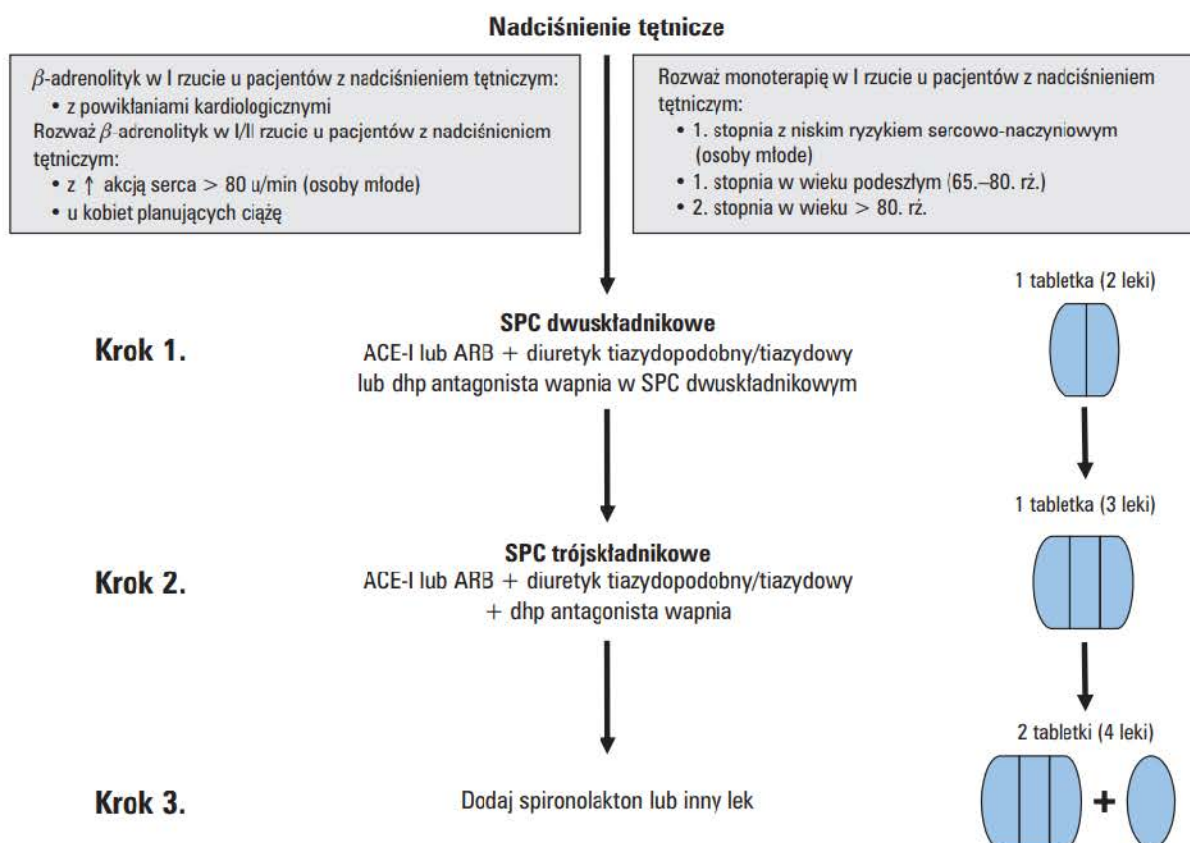
Leczenie farmakologiczne

Najistotniejszym warunkiem zrealizowania podstawowych celów leczenia NT jest skuteczna kontrola docelowego ciśnienia tętniczego. U większości pacjentów, obok modyfikacji dotychczasowego stylu życia, niezbędne jest zastosowanie w tym celu leczenia farmakologicznego (PTNT 2019).

Ogólne wytyczne dotyczące leczenia NT zalecają rozpoczęcie terapii u znaczącej większości pacjentów od leku złożonego (ang. *single pill combination*, SPC) dwuskładnikowego i w drugim kroku intensyfikację poprzez włączenie SPC trójskładnikowego. Rozpoczęcie leczenia od monoterapii jest przeznaczone dla rzadkich, ściśle zdefiniowanych sytuacji (w NT 1. stopnia u osób z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym, NT 1. stopnia u osób w podeszłym wieku, a u osób po 80. rż. - NT 2. stopnia). Algorytm leczenia przedstawiono na Ryc. 9.

Praktyczne algorytmy oparte na przedstawionej strategii, lecz z pewnymi modyfikacjami dotyczącymi m.in. specyfiki poszczególnych grup wiekowych pacjentów ukazano na Ryc. 10, Ryc. 12 i Ryc. 13 (PTNT 2019).

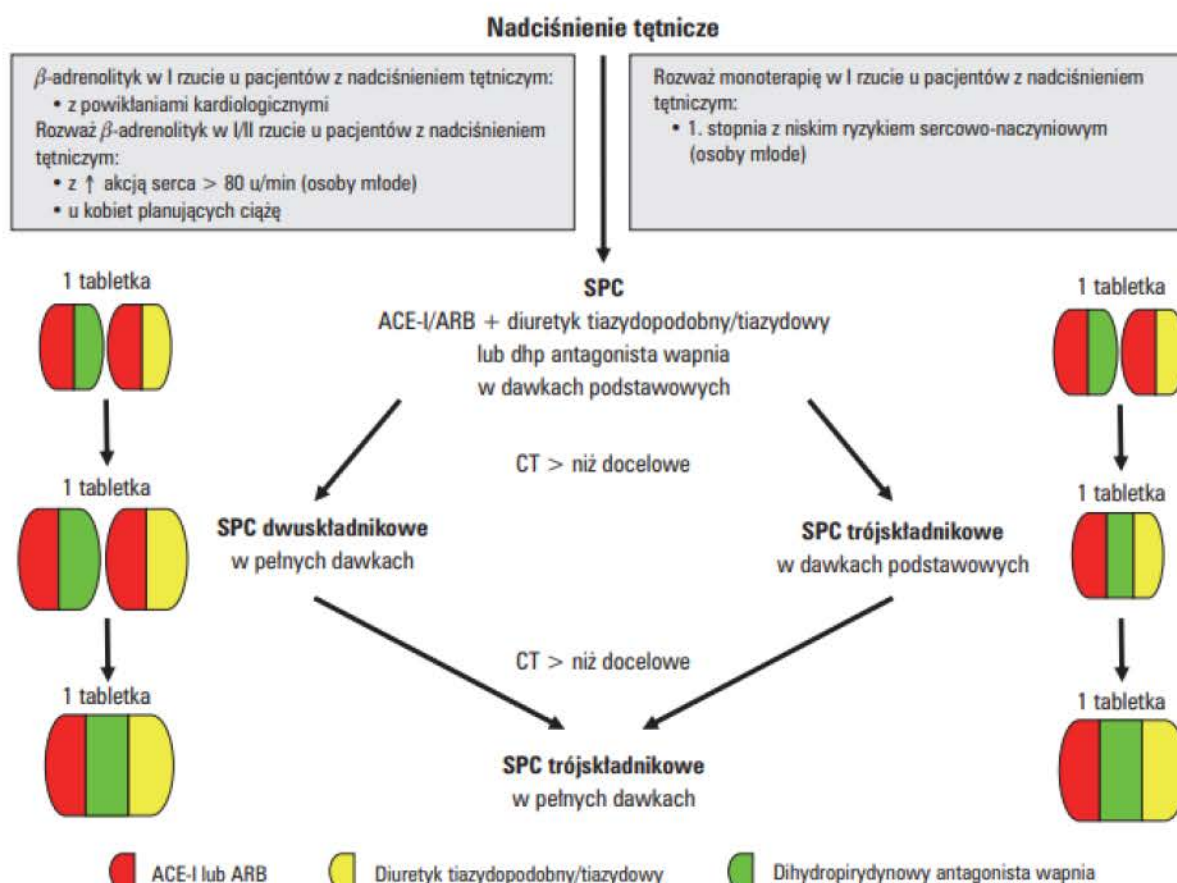
Ryc. 9. Podstawowa strategia farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, nadciśnieniem z uszkodzeniami narządowymi, po przebytym udarze mózgu, z cukrzycą lub chorobą tętnic obwodowych według wytycznych ESC/ESH 2018 (PTNT 2019).



ACE-I - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ARB - bloker receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin-receptor blocker*); SPC - lek złożony (ang. *single pill combination*).

Według aktualnego algorytmu leczenie hipotensyjne u większości pacjentów w wieku poniżej 65. rż. rozpoczyna się (krok pierwszy) od terapii skojarzonej za pomocą jednego z podstawowych SPC - inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) lub sartanów w połączeniu z dhp (pochodne dihydropirydyny) antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym/tiazydowym w dawkach podstawowych. W sytuacji nieosiągnięcia pierwszego celu terapeutycznego zalecane jest zwiększenie dawki składowych wybranego SPC do pełnej bądź zastosowanie SPC trójskładnikowego w dawkach podstawowych (krok drugi). W przypadku nieskuteczności opisanych terapii należy zwiększyć dawki składowe wybranego SPC trójskładnikowego do dawek maksymalnych - patrz Ryc. 10 (PTNT 2019).

Ryc. 10. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku poniżej 65 lat (PTNT 2019).



ACE-I - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ARB - bloker receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin-receptor blocker*); CT - ciśnienie tętnicze; SPC - lek złożony (ang. *single pill combination*).

Wśród podstawowych połączeń dwulekowych, zalecanych do stosowania w niepowikłanym NT, u chorych z uszkodzeniami narządowymi, zaburzeniami metabolicznymi lub po przebyłym udarze wymieniane są (PTNT 2019):

- ACE-I + dhp antagonistą wapnia;
- ACE-I + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy;
- sartan + diuretyk tiazydowy;
- sartan + antagonistą wapnia.

Podstawowe, dostępne w Polsce, połączenia trójlekowe (PTNT 2019):

- ACE-I + diuretyk tiazydopodobny + antagonistą wapnia;
- + diuretyk tiazydowy + antagonistą wapnia.

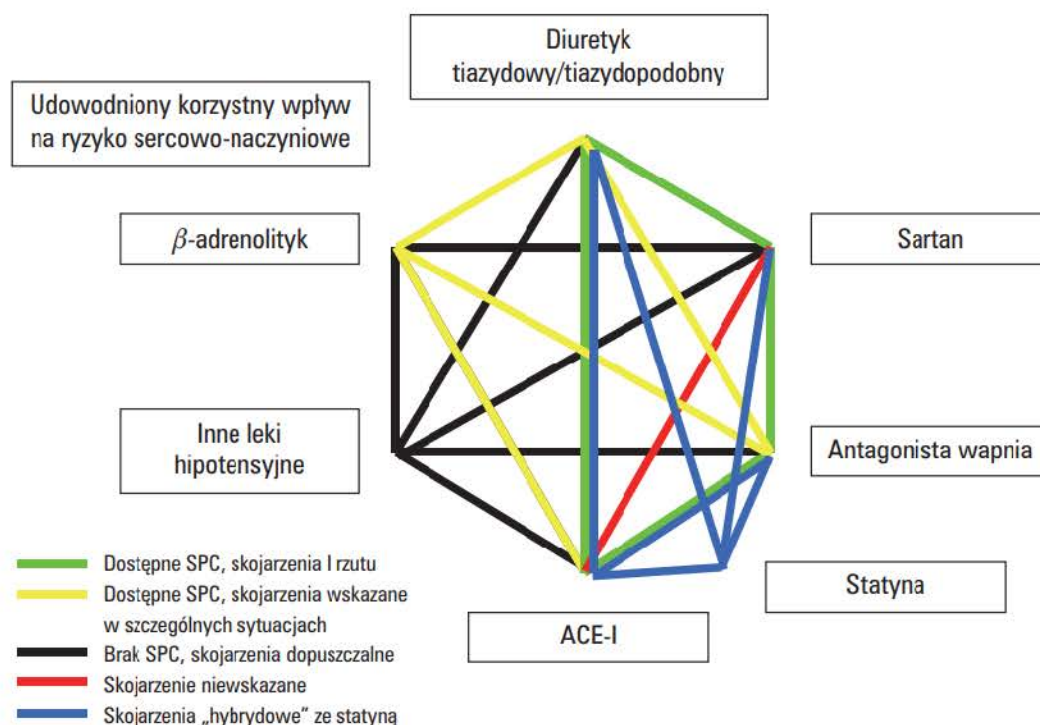
Połączenia dwulekowe dostępne w Polsce w postaci SPC i wykorzystywane w sytuacjach szczególnych NT lub w przypadku terapii wielolekowej (PTNT 2019):

- dhp antagonistą wapnia + β -adrenolityk;

- diuretyk tiazydopodobny + antagonistą wapnia;
- β -adrenolityk + ACE-I;
- diuretyk tiazydowy + β -adrenolityk wazodylatacyjny.

Możliwe połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej z uwzględnieniem ich przydatności, dostępności SPC, w tym tak zwanych SPC hybrydowych (lek hipotensyjny + statyna) zestawiono na Ryc. 11 (PTNT 2019).

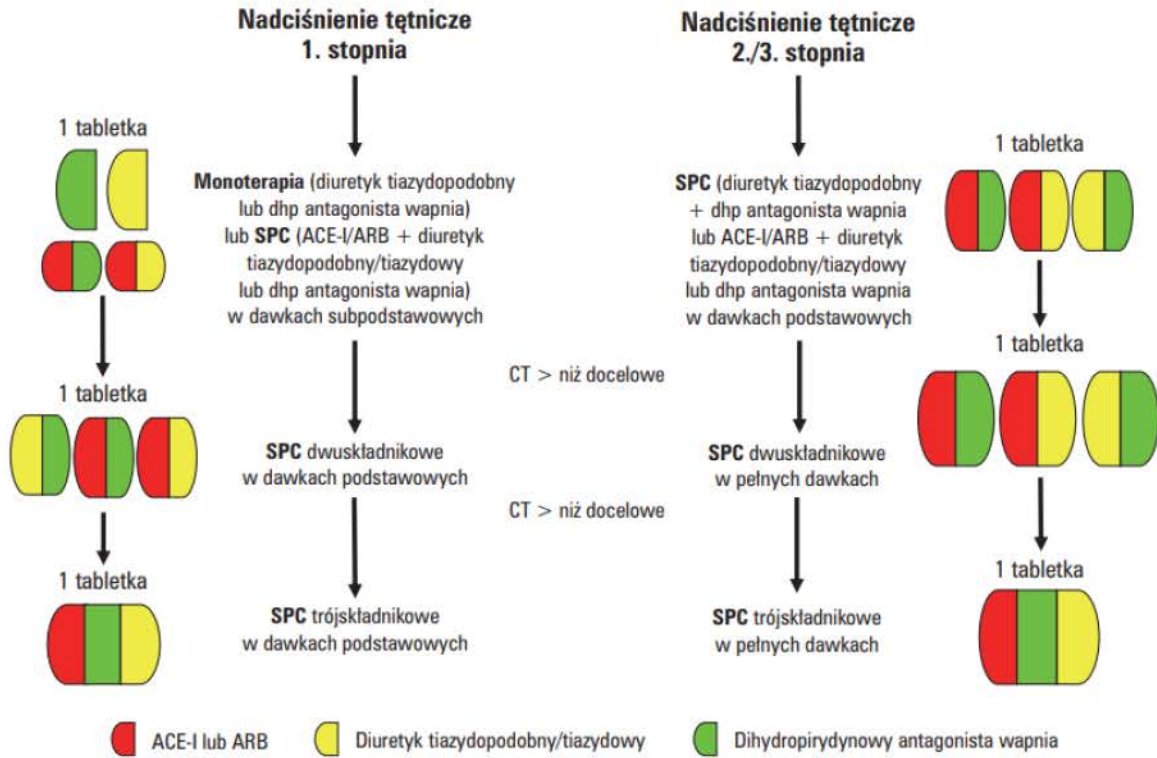
Ryc. 11. Połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej z uwzględnieniem ich przydatności i dostępności SPC (PTNT 2019).



ACE-I - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ARB - bloker receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin-receptor blocker*); SPC - lek złożony (ang. *single pill combination*).

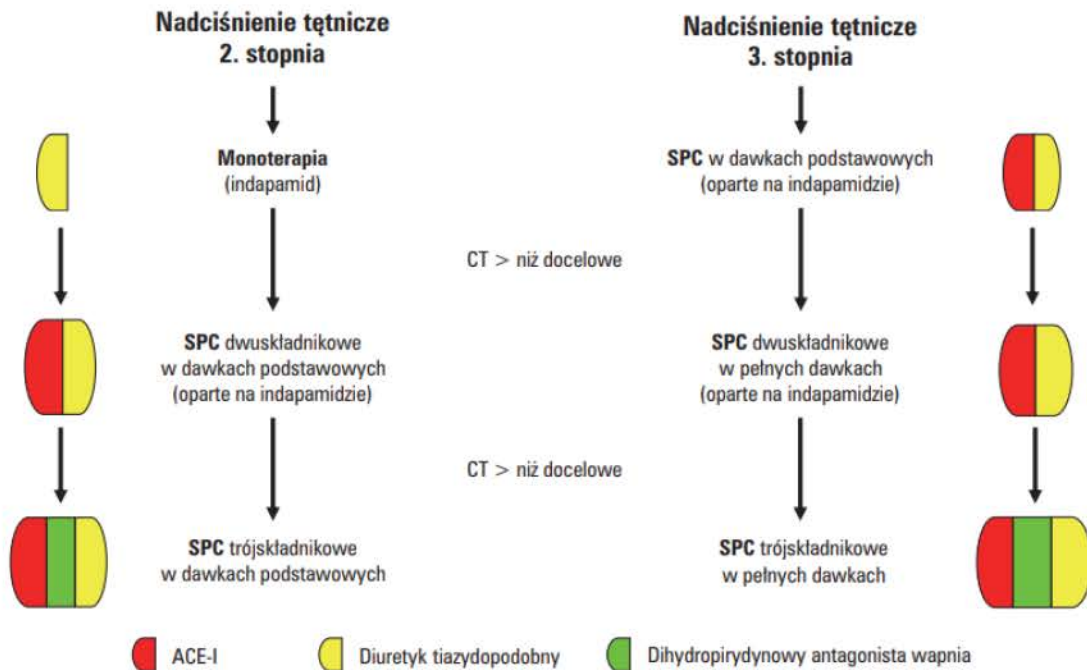
Algorytmy przedstawiające zalecaną farmakoterapię hipotensyjną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 65-80 lat oraz w wieku powyżej 80 lat przedstawiono odpowiednio na Ryc. 12 i Ryc. 13 (PTNT 2019).

Ryc. 12. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 65-80 lat (PTNT 2019).



ACE-I - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ARB - bloker receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin-receptor blocker*); CT - ciśnienie tętnicze; SPC - lek złożony (ang. *single pill combination*).

Ryc. 13. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku powyżej 80 lat (PTNT 2019).



ACE-I - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ARB - bloker receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin-receptor blocker*); CT - ciśnienie tętnicze; SPC - lek złożony (ang. *single pill combination*).

2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego, przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Odnaleziono następujące wytyczne:

- wytyczne polskie:
 - zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT 2019);
- wytyczne zagraniczne:
 - European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH 2018);
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022);
 - American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA 2017);
 - Health Canada 2020 (HC 2020);
 - World Health Organization (WHO 2021);
 - International Society of Hypertension (ISH 2020).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, dotyczącymi terapii nadciśnienia tętniczego, w leczeniu pierwszego rzutu zalecane jest stosowanie terapii złożonej z dwóch leków antyhipertensyjnych, należących do następujących grup (PTNT 2019, ESC/ESH 2018):

- diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne;
- B-adrenolityki;
- antagoniści wapnia;
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi);
- leki blokujące receptor AT₁ dla angiotensyny II (sartany, ARBs).

Według wytycznych PTNT 2019 w pierwszym rzucie leczenia hipotensyjnego chorych w wieku poniżej 65. rż. zalecane jest zastosowanie terapii skojarzonej w postaci SPC - ACEi lub **sartan w połączeniu z diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym** lub dhp antagonistą wapnia. Wytyczne te podkreślają również wyraźną preferencję diuretyków tiazydopodobnych, takich jak indapamid, nad tiazydowymi (PTNT 2019). Preferencja diuretyków tiazydopodobnych (tj. indapamid) nad tiazydowymi (tj. hydrochlorotiazyd) zaznaczana jest również w wytycznych zagranicznych, według których diuretyki tiazydopodobne charakteryzują się dłuższym czasem działania, a także wyższą skutecznością w obniżaniu CT w porównaniu do diuretyków tiazydowych (ESC/ESH 2018). Według wytycznych NICE 2022 preferowane jest stosowanie diuretyków tiazydopodobnych takich jak indapamid, a w wytycznych ACC/AHA 2017 i HC 2020 - tiazydopodobnych diuretyków długodziałających. Preferencja diuretyków tiazydopodobnych nad tiazydowymi jest podkreślana również w wytycznych ISH 2020. Jeśli opisana powyżej strategia terapeutyczna jest nieskuteczna, rekomendowane jest dodanie kolejnego leku antyhipertensyjnego (z wymienionych 5 grup leków hipotensyjnych) lub

zwiększenie dawek stosowanych leków do maksymalnych. Dalsza intensyfikacja leczenia zakłada zastosowanie połączenia/skojarzenia trójskładnikowego w maksymalnych dawkach lub dodatkowo wdrożenie spironolaktonu (PTNT 2019; ESC/ESH 2018). Warto wspomnieć również, że wiele z wytycznych podkreśla liczne zalety wynikające ze stosowania złożenia leków antyhipertensyjnych w postaci SPC (PTNT 2019, ISH 2020).

Tab. 11. Rekomendacje i wytyczne kliniczne (krajowe oraz zagraniczne), dotyczące leczenia zastępczego nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Wytyczne	Treść
PTNT 2019 (Polska)	<p>W leczeniu nadciśnienia tętniczego zaleca się zastosowanie preparatów, należących do następujących grup leków hipotensyjnych, w przypadku których dowiedziono korzystnego wpływu na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo naczyniowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diuretyk tiazydowe/tiazydopodobne; • B-adrenolityki; • antagonisty wapnia; • inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi); • leki blokujące receptor AT₁ dla angiotensyny II (sartany, ARBs). <p>W pierwszym rzucie leczenia hipotensyjnego chorych w wieku poniżej 65. rż zalecane jest wdrożenie terapii skojarzonej za pomocą jednego z podstawowych SPC - ACEi lub sartan w połączeniu z dhp antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym w dawkach podstawowych. W sytuacji nieosiągnięcia odpowiedniej kontroli choroby, terapię należy zintensyfikować zwiększając dawkę składowych SPC do pełnych lub zastosować SPC trójskładnikowy w dawkach podstawowych. Leczenie trzeciego rzutu zakłada zwiększenie dawek składowych wybranego SPC trójskładnikowego do pełnych (maksymalnych). W dalszym kroku możliwe jest dodanie spironolaktonu (lub eplerenonu w razie nietolerancji spironolaktonu).</p> <p>Ponadto w prewencji wtórnej udaru zalecane jest stosowanie terapii hipotensyjnej opartej na sartanie lub diuretyku tiazydopodobnym.</p> <p>Preferowanym według wytycznych PTNT 2019 diuretykiem tiazydopodobnym jest natomiast indapamid.</p>
ESC/ESH 2018 (Europa)	<p>Wytyczne ESC/ESH 2018 dotyczące leczenia nadciśnienia zalecają stosowanie 5 grup leków: ACEi, ARBs, B-adrenolityków, blokerów kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blocker</i>, CCB) oraz diuretyków (tiazydowych i tiazydopodobnych tj. indapamid i chlortalidon (I, A)).</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu u większości chorych na nadciśnienie tętnicze powinno rozpocząć się od zastosowania połączenia/skojarzenia RAS blokerów (blokery układu RAA) z CCB lub diuretykiem. Dopuszczalne jest również zastosowanie innych kombinacji wyżej wymienionych klas leków antyhipertensyjnych (I,A). W sytuacji kiedy zastosowanie dwulekowego SPC nie umożliwia odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi, rekomendowane jest zastosowanie trójlekowego SPC. W leczeniu nadciśnienia opornego zalecane jest dodanie spironolaktonu, o ile nie ma przeciwwskazań.</p>
NICE 2022 (Wielka Brytania)	<p>W pierwszej linii leczenia NT u osób poniżej 55 rż. zalecane jest zastosowanie ACEi lub ARBs. U osób powyżej 55 rż. bez cukrzycy typu 2 zalecane jest zastosowanie CCB. W razie nietolerancji CCB rekomendowane jest zastosowanie diuretyków</p>

Wytyczne	Treść
	<p>tiazydowych lub tiazydopodobnych. W przypadku wdrażania diuretyków, w pierwszej kolejności preferowane są diuretyki tiazydopodobne tj. indapamid nad diuretykami tiazydowymi tj. bendroflumetiazyd czy hydrochlorotiazyd.</p> <p>W drugiej linii leczenia NT zalecane jest dodanie CCB lub diuretyków tiazydopodobnych do leków stosowanych w pierwszej linii leczenia.</p> <p>W trzeciej linii leczenia NT rekomendowane jest zastosowanie terapii trójlekowej, złożonej z ACEi lub ARCs + CCB +diuretyku tiazydopodobnego.</p> <p>Leczenie opornego NT polega na dodaniu niskich dawek spironolaktonu (jeśli poziom potasu we krwi jest nie większy 4,5 mmol/l) lub α-blokera lub β-blokera (jeżeli poziom potasu we krwi jest większy od 4,5 mmol/l).</p> <p>Przed rozpoczęciem każdej kolejnej linii leczenia należy się upewnić, że przepisane leki są przyjmowane zgodnie z zaleceniami.</p>
ACC/AHA 2017 (USA)	<p>W pierwszym rzucie leczenia NT zalecane jest zastosowanie diuretyków tiazydowych, CCB i ACEi/ARBs (I, A).</p> <p>Rozpoczęcie terapii dwoma lekami pierwszego rzutu, należącymi do różnych klas leków (pojedynczo lub w połączeniu) zalecane jest u dorosłych chorych z NT w drugim stopniu zaawansowania i średnim CT wyższym o 20/10 Hg powyżej wartości docelowej (I, C-EO).</p> <p>Jednoczesne stosowanie ACEi, ARBs i/lub inhibitora reniny jest potencjalnie szkodliwe i nie jest rekomendowane w leczeniu NT u dorosłych (III: szkodliwa, A).</p> <p>W celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych zalecane jest stosowanie pojedynczych tabletek, zawierających kilka substancji czynnych (IIa, B-NR).</p>
HC 2020 (Kanada)	<p>Leczenie NT należy rozpocząć od monoterapii lub SPC. Zalecana jest monoterapia z wykorzystaniem diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych [A] (preferowane jest stosowanie diuretyków długodziałających [B]), β-blokerów (u pacjentów poniżej 60 rż.) [B], ACEi (u chorych rasy innej niż afroamerykańska [B]), ARBs [B], długodziałających CCB [B]. W przypadku SPC rekomendowane jest stosowanie następujących połączeń: ACEi + CCB [A], ARBs + CCB [B], ACEi/ARBs + diuretyk [B].</p> <p>Jeśli docelowy poziom CT nie zostanie osiągnięty, należy zastosować dodatkowy lek hipotensyjny z pierwszej linii leczenia lub kombinację tych leków [B]. Rekomendowane połączenia obejmują: diuretyki tiazydowe lub CCB skojarzone z ACEi, ARBs lub β-blokerem (poziom zalecenia B dla diuretyków tiazydowych z dihydropirydynowymi CCB; poziom zalecenia C dla skojarzenia ACEi z dihydropirydynowymi CCB; poziom zalecenia D dla pozostałych kombinacji). Należy zachować ostrożność przy stosowaniu niedihydropirydynowych CCB z β-blokerami [D]. Kombinacja ACEi + ARBs nie jest zalecana [A].</p> <p>Jeśli pomimo wdrożenia powyżej opisanych zaleceń (tj. zastosowania ≥ 2 leków zalecanych w terapii pierwszego rzutu) nie osiągnięto dostatecznej kontroli ciśnienia krwi lub występują zdarzenia niepożądane, należy dołączyć inne leki antyhipertensyjne [D].</p>
WHO 2021	<p>W leczeniu farmakologicznym nadciśnienia tętniczego WHO rekomenduje stosowanie leków, należących do następujących grup (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości):</p>

Wytyczne	Treść
	<ul style="list-style-type: none"> • diuretyki tiazydopodobne i tiazydowe; • inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi)/blokery receptora dla angiotensyny (ARBs); • długodziałające dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego. <p>Zalecane jest stosowanie terapii złożonej - preferowane jest złożenie leków w postaci jednej tabletki (SPC), szczególnie przy rozpoczynaniu leczenia. Terapia powinna być złożona z leków należących do wyżej wymienionych grup (rekomodacja warunkowa, dowody o umiarkowanej jakości).</p>
ISH 2020	<p>W leczeniu NT we wszystkich rzutach terapii zalecane jest stosowanie leków złożonych (SPC). W pierwszym rzucie rekomendowane jest stosowanie kombinacji dwóch leków (ACEi lub ARBs z dhp-CCB) w niskich dawkach (tzn. połowie maksymalnej zalecanej dawki) ^{a, b, c}. W przypadku nieskuteczności terapii zaleca się zwiększenie dawek zastosowanych leków do maksymalnych ^{a, b}. Dalsza intensyfikacja leczenia obejmuje wdrożenie połączenia trójlekowego - preferowane jest dodanie do dotychczasowej terapii diuretyku tiazydopodobnego. W przypadku braku dostępności diuretyku tiazydopodobnego można zastosować diuretyk tiazydowy. W sytuacji nieskuteczności zastosowanego schematu leczenia należy dołączyć spironolakton^d w niskich dawkach (lub innego alternatywnego leku spośród wymienionych: amiloryd, doksazosyna, eplerenon, klonidyna lub β-bloker) - leczenie opornego nadciśnienia tętniczego.</p>

^a należy rozważyć monoterapię w NT niskiego ryzyka stopnia 1., u osób w wieku 80+ lub u słabszych pacjentów; ^b należy rozważyć terapię złożoną z ACEi/ARBs oraz diuretyku tiazydopodobnego u chorych po udarze, w podeszłym wieku, w początkowym stadium niewydolności serca lub z nietolerancją CCB; ^c należy rozważyć zastosowanie ACEi/ARBs oraz dhp-CCB lub dhp-CCB i diuretyku tiazydopodobnego u chorych pochodzenia afroamerykańskiego; ^d spironolakton i inne leki alternatywne można dołączyć do terapii u chorych, u których stężenie potasu w surowicy jest <4,5 mmol/l lub u tych, u których eGFR jest >45 ml/min/1,73 m².

Jakość dowodów i klasy zaleceń według następujących wytycznych:

ESC/ESH 2018:

I - dowody potwierdzające, że dane postępowanie jest skuteczne, użyteczne i efektywne;

A - dowody pochodzące z licznych randomizowanych badań klinicznych i metaanaliz;

ACC/AHA 2017:

I - silna: korzyść >>> ryzyko

Ila - uzasadniona: korzyść >> ryzyko

III: szkodliwa - silna: ryzyko > korzyść

A - wysoka jakość dowodów, pochodzących z ≥1 RCT, metaanaliza obejmująca RCT wysokiej jakości lub

C-EO - opinia ekspertów na podstawie praktyki klinicznej

B-NR- dowody o umiarkowanej jakości, dane pochodzące z ≥1 dobrze zaprojektowanej, nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego, badania obejmującego rejestr lub metaanalizy wyżej wymienionych badań;

HC 2020:

A - najsilniejsze jakościowo dowody, oparte na badaniach randomizowanych lub przeglądach systematycznych bazujących na badaniach randomizowanych;

B - dowody bazujące na badaniach randomizowanych lub przeglądach systematycznych, charakteryzujących się niższą precyzją lub wymagające ekstrapolowania danych m.in. z powodu różnic dotyczących populacji;

C - dowody oparte na badaniach o niskiej jakości lub pochodzące z nierandomizowanych badań obserwacyjnych;

D - naj słabsze jakościowo dowody, oparte jedynie na opinii ekspertów.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych

dawkach, jak w produkcie złożonym, tj. odpowiednio 80 mg i 2,5 mg lub 40 mg i 1,5 mg w przypadku podziału tabletki Ylpio (przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidu przyjmowane wraz z połową tabletki Ylpio® odpowiada 1,5 mg indapamidu przyjmowane w 1 tabletkie w terapii skojarzonej) (ChPL Ylpio).

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3 Interwencja

3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu Ylpio®. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Ylpio® (ChPL Ylpio).

Tab. 14. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Ylpio®, 80 mg telmisartanu/2,5 mg indapamidu, żółtawe, okrągłe tabletki z linią podziału, o średnicy 9 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki. Sprzedawany w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> • 30 tabl.; Rp.; 05909991463557; • 100 tabl.; Rp.; 05909991463564.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: C09CA07 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści angiotensyny II i leki moczopędne
Substancja czynna	Telmisartan, indapamid
Wskazanie rejestracyjne	Produkt leczniczy Ylpio® jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
Dawkowanie (we wnioskowanym wskazaniu)	Zalecana dawka produktu leczniczego Ylpio® wynosi jedną tabletkę raz na dobę. Produkt leczniczy może być podawany u pacjentów, których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego podawania produktów zawierających osobno telmisartan i indapamid. Dawka musi odpowiadać dawkom podawanym podczas poprzednio stosowanego leczenia. Dawkowanie w przypadku specyficznym zdefiniowanych grup pacjentów omówiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Sposób podawania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Telmisartan jest czynnym po podaniu doustnym, swoistym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT ₁). Dzięki wysokiemu powinowactwu, telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT ₁ receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT ₁ . Telmisartan wybiórczo wiąże się z receptorem AT ₁ . To wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w

	<p>tym do receptora AT₂ oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nie znane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę 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 aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy. U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godzinach.</p> <p>Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierającą pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych, działających poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków i w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywołując działanie przeciwnadciśnieniowe.</p>
--	--

3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 15. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.08.2021 r. Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26597
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ylpio® jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania z częstotliwością zgodną z wykazem zharmonizowanych częstotliwości składania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych ustalonym na podstawie art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. U. L 311 z 28.11.2001, str. 67, z późn. zm.).

3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj. mannitol (E 421), sodu wodorotlenek, powidon K 25, magnezu stearynian;
- ciężka niewydolność wątroby lub encefalopatia wątrobowa;
- ciężka niewydolność nerek;
- hipokaliemia;

- niedrożność przewodów żółciowych;
- drugi lub trzeci trymestr ciąży;
- przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie telmisartanu z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²).

3.1.3 Przedawkowanie

Dostępne informacje, dotyczące przedawkowania telmisartanu u ludzi są ograniczone.

Objawy

Najważniejsze objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ostrą niewydolność nerek.

Nie stwierdzono działań toksycznych indapamidu w dawkach do 40 mg. Objawy ostrego zatrucia przebiegają głównie w postaci zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej (hiponatremia, hipokaliemia). Klinicznie może się to objawiać nudnościami, wymiotami, niedociśnieniem tętniczym, kurczami mięśni, obwodowymi zawrotami głowy, sennością, splątaniem, wielomoczem lub skąpomoczem, aż do bezmoczem (z powodu hipowolemii).

Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Pacjenta należy dokładnie obserwować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia produktu i nasilenia objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocne może być zastosowanie węgla aktywnego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach oraz szybko uzupełnić niedobory wodno-elektrolitowe.

3.1.4 Działania niepożądane

Telmisartan

Do ciężkich działań niepożądanych produktu leczniczego należą reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy (mogą wystąpić rzadko, $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz ostrą niewydolność nerek.

W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania działań niepożądanych po podaniu telmisartanu była podobna jak w grupie placebo (41,4 % v. 43,9 %) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania działań niepożądanych nie miała związku z dawką, nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem ani z rasą pacjenta. Profil bezpieczeństwa telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wymienione poniżej działania niepożądane opisywano w kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz zgłaszano w raportach po wprowadzeniu produktu leczniczego do sprzedaży. Lista obejmuje również ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane prowadzące

do zaprzestania stosowania leku zgłoszone w trzech długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem 21 642 pacjentów leczonych telmisartanem w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych, prowadzonych w ciągu 6 lat.

Zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością ich występowania, z zastosowaniem następującej klasyfikacji: 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 16. Działania niepożądane, występujące podczas stosowania telmisartanu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane - wszystkie stopnie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok, zakażenia układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza moczowego
	Rzadko	Posocznica, w tym zakończona zgonem ¹
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Niedokrwistość
	Rzadko	Eozynofilia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Hiperkaliemia
	Rzadko	Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja, bezsenność
	Rzadko	Niepokój
Zaburzenie układu nerwowego	Niezbyt często	Omdlenie
	Rzadko	Senność
Zaburzenia oka	Rzadko	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Bradykardia
	Rzadko	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie ² , niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność, kaszel
	Bardzo rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc ³
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Bóle brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, wymioty
	Rzadko	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, nieżyt żołądka, zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby ⁴

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane - wszystkie stopnie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka
	Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), wyprysk, rumień, pokrzywka, wysypka polekowa, toksyczne uszkodzenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bóle pleców (np. rwa kulszowa), kurcze mięśni, ból mięśni
	Rzadko	Ból stawów, ból kończyn, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, osłabienie
	Rzadko	Objawy grypopodobne
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu
	Rzadko	Zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi

¹ W badaniu PROfESS, u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany; ² Hipotonia była częstym działaniem niepożądanym u pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którym poza standardowymi lekami podawano telmisartan w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych; ³ Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych; ⁴ Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

Indapamid

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypek płamkowo-grudkowych.

W badaniach klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 25% pacjentów, przy czym u 10% pacjentów stężenie potasu wynosiło <3,2 mmol/l po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu wynosiło 0,41 mmol/l.

Większość działań niepożądanych dotyczących objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych zależy od dawki.

Zestawienie działań niepożądanych

Podczas stosowania indapamidu obserwowano następujące działania niepożądane sklasyfikowane według częstości w następujący sposób:

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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 17. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania indapamidu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkalcemia
	Częstość nieznana	Utrata potasu z hipokaliemią, szczególnie ciężka w niektórych populacjach wysokiego ryzyka, hiponatremia
Zaburzenie układu nerwowego	Rzadko	Zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, parestezje
	Częstość nieznana	Omdlenie
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Krótkowzroczność, niewyraźne widzenie, zaburzenie widzenia, wysięk do naczyńki
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zaburzenia rytmu serca
	Częstość nieznana	Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (które mogą zakończyć się zgonem)
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Wymioty
	Rzadko	Nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby
	Częstość nieznana	Możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu niewydolności wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Reakcje alergiczne i astmatyczne, reakcje nadwrażliwości (głównie dotyczące skóry, w pacjentów skłonnych do alergii oraz reakcji astmatycznych), grudkowo-plamiste wysypki
	Niezbyt często	Plamica
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy i (lub) pokrzywka, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
	Częstość nieznana	Możliwe nasilenie objawów współistniejącego toczenia rumieniowatego układowego, reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Niewydolność nerek
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego w osoczu, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Preparat Ylpio® (telmisartan + indapamid) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce (Obwieszczenie MZ).

3.2.1 Warunki refundacji dla Ylpio®

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują finansowanie preparatu Ylpio® ze środków publicznych w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone. Produkt leczniczy Ylpio® będzie dostępny w sprzedaży aptecznej (w ramach katalogu A), przy poziomie odpłatności 30%.

Tab. 18. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	80 mg + 2,5 mg, 30 tabl.: ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Refundacja apteczna, katalog A
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone
██████████	██████

Tab. 19. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	„nie dotyczy”

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Aktualnie produkt Ylpio® (telmisartan/indapamid) nie jest refundowany w Polsce (Obwieszczenie MZ).

Produkt Ylpio® składa się z dwóch substancji czynnych - telmisartanu i indapamidu. Telmisartan finansowany jest w ramach grupy limitowej „45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone”, natomiast indapamid został włączony do grupy limitowej „36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe”. Dotychczas wszystkie połączenia sartan/diuretyk, w tym lek złożony telmisartan/hydrochlorotiazyd, umieszczano w grupie limitowej 45.0, natomiast w grupie 36.0 dostępne są jedynie połączenia diuretyk/diuretyk i diuretyk/bloker wapnia, stąd wysoce prawdopodobna jest kwalifikacja Ylpio® do grupy limitowej 45.0 (Obwieszczenie MZ).

Proponowane warunki finansowania Ylpio® obejmują włączenie produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej „45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone” (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym: w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym (ChPL Ylpio).

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3 (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2022 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2022 roku ustalono na 3 010 PLN (Rozporządzenie RM 2021).

Mając na uwadze dopuszczalne 2 schematy dawkowania, tj. 1 tabletka lub pół tabletki Ylpio® dziennie, a więc odpowiednio 30 PDD lub 60 PDD w opakowaniu, marżę detaliczną dla opakowania Ylpio® oszacowano przy konserwatywnym założeniu 30 PDD w opakowaniu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowaniu preparatu Ylpio® lub innego preparatu złożonego, zawierającego telmisartan i indapamid w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego. W tabeli poniżej zestawiono wcześniejsze oceny i stanowiska AOTMiT dotyczące preparatów złożonych stosowanych w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne (wyjątek stanowiła negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT, którą otrzymał preparat Sobycombi®, zgodnie z którą, podawanie substancji czynnych wchodzących w skład leku złożonego o różnych porach dnia może zapewnić lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego przez cały dzień - chronoterapia (AOTMiT Sobycombi 2015)). Przedstawione rekomendacje uznawaty za zasadne objęcie refundacją produktów złożonych, dedykowanych w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Tab. 21. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego pierwotnego (AOTMiT).

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Zlecenie nr 5/2020 SRP nr 21/2020 z dnia 9 marca 2020 roku RP nr 21/2020 z dnia 11 lutego 2020 r.</p>	<p><u>Stanowisko RP</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708627 • Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708610 • Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 25 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708634 <p>we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj. leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazidem (HCTZ), jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanych za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem ustalenia takiej ceny zbytu leku, aby nie był on droższy dla pacjentów, w porównaniu ze stosowaniem w leczeniu pojedynczych jego składników, przy jednoczesnym (...).</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Wykazano skuteczność wielu klas leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Produkt leczniczy Valtricom zawiera trzy skuteczne przeciwnadciśnieniowe o uzupełniających się mechanizmach działania: amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd.</p>	<p><u>Rekomendacja</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji pod warunkiem, że jego stosowanie nie będzie wiązać się ze zwiększeniem wydatków zarówno po stronie płatnika publicznego jak i pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z preferowanym komparatorem wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił 4 badania dotyczące skuteczności praktycznej jednotabletkowego preparatu złożonego Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum (AML/VAL/HCTZ). 3 z nich odnoszą się do skuteczności praktycznej u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (EXCITE, SIMPLIFY, EL-Etriby 2020), a jedno badanie (Xie 2014) porównuje stosowanie się do zaleceń lekarza wśród pacjentów przyjmujących skojarzenie trzech leków hipotensyjnych w postaci jednej, dwóch lub trzech tabletek.</p> <p>Wyniki badań skuteczności praktycznej (EXCITE, SIMPLIFY, EL-Etriby 2020) wykazały, że stosowanie skojarzenia AML/VAL/HCTZ w postaci jednej tabletki u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z istotnym statystycznie obniżeniem, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego, średniego ciśnienia tętniczego, w porównaniu do początku</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących skuteczność produktu złożonego kandesartan + amlodypina z kandesartanem i amlodypiną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Decyzja opiera się na wynikach 3 przeglądów systematycznych z metaanalizą: Bangalore 2007, Gupta 2010 i Sherill 2011 porównujących skuteczność hipotensyjną leków złożonych (FDC - ang. Fixed-Dose Combinations) z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (FEC - ang. Free Equivalent Combinations, w których wykazano, że stosowanie FDC względem FEC statystycznie istotnie poprawia stosowanie się do zaleceń lekarza, ale nie ma znamiennej lepszej wpływa na redukcję ciśnienia.</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 (...).</p>	<p>leczenia. W badaniu SIMPLIFY odsetek pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym wyniósł 43,5%, natomiast w badaniu EL-Etriby 2020 - 76,9%. W obu badaniach okres obserwacji wyniósł 12 tygodni. W badaniu EXCITE prawidłowe skurczowe ciśnienie na koniec 26. tygodnia odnotowano u 54% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych terapią AML/VAL/HCTZ podawaną w jednej tabletkie odpowiedź na leczenie w badaniu EXCITE osiągnęło 89,2% w przypadku skurczowego ciśnienia oraz 88,9% w przypadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego. W badaniu SIMPLIFY odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyniósł 71,3%.</p> <p>Wyniki dotyczące stosowania się do zaleceń lekarza w badaniu Xie 2014 wskazują, że stosowanie terapii hipotensyjnej w postaci 1 tabletki związane było z 55% większą szansą przestrzegania zaleceń lekarskich w porównaniu z grupą dwutabletkową, oraz z 89% mniejszą szansą na rezygnację z leczenia w porównaniu z pacjentami przyjmującymi leki przeciwnadciśnieniowe w dwóch tabletkach. Należy jednak mieć na uwadze, że wnioskowane wskazanie leku Valtricom dopuszcza stosowanie go tylko u pacjentów, u których wcześniej uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem. Tego założenia nie spełnia żadne z włączonych do analizy badań. Podkreślenia wymagają też ograniczenia dotyczące samych badań, takie jak możliwość zwiększenia dawki lub dodania innego leku hipotensyjnego w badaniu EL-Etriby 2020 czy rozbieżności populacyjne w badaniu Xie 2014 pomiędzy grupami przyjmującymi terapię jednotabletkową i dwutabletkową, które mogą wpływać na zaburzenie wyników. Zgodnie z powyżej wymienionymi badaniami wśród pacjentów leczonych terapią AML/VAL/HCTZ podawaną w 1 tabletkie zdarzenia niepożądane łącznie wystąpiły u 6,1% pacjentów włączonych do badania EXCITE, u 2,3% pacjentów z badania SIMPLIFY oraz u 9,4% pacjentów biorących udział w badaniu EL-Etriby 2020. Najczęściej były to: obrzęki, zawroty głowy, kaszel, nudności, palpacje, bóle głowy i wzdęcia.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza minimalizacji kosztów w 28-dniowym horyzoncie czasowym wykazała, (...). Jednakże na uwagę zasługują dwa prawdopodobne warianty analizy wrażliwości: zakładający włączenie do grupy limitowej 45.0 oraz zakładający wpisanie produktów Valtricom na listę 75+. (...)</p> <p>Wnioskodawca przedstawił dwa warianty podstawowe analizy wpływu na budżet. W obu założył brak bezpłatnego dostępu do leku Valtricom populacji > 75 r.ż. przy jednoczesnej refundacji technologii opcjonalnych w ramach listy 75+. (...). Mając na względzie powyższe oraz stanowisko Rady Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem ustalenia takiej ceny leku, aby koszt jego stosowania nie był wyższy dla pacjentów, w porównaniu z obecnie refundowanym leczeniem, przy jednoczesnym zachowaniu zmniejszenia wydatków ze strony płatnika publicznego.</p>
<p>Zlecenie nr 95/2018 SRP nr 62/2018 z dnia 18 czerwca 2018 roku RP nr 61/2018 z dnia 19 czerwca 2018 r.</p>	<p><u>Stanowisko RP</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304874, • Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304973, • Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305079, • Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305178, <p>we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem obniżenia ceny co najmniej do poziomu sumy kosztów najtańszych dostępnych składników leku.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p>	<p><u>Rekomendacja</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304874; Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304973; Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305079; Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305178 we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii. Wnioskowany lek składa się z dwóch substancji leczniczych: walsartanu oraz rozuwastatyny. Obie te substancje są aktualnie refundowane w postaci pojedynczych produktów</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Produkt leczniczy Valarox nie podlegał dotychczas bezpośredniej ocenie Agencji. Oceniane były natomiast inne produkty złożone zawierające walsartan lub rozuwastatynę w kombinacji z innymi lekami.</p> <p>Wnioskowane wskazanie w pełni pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Valarox.</p> <p>Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, w przypadku wydania pozytywnej zgody refundacyjnej dla leku Valarox, będzie możliwe jego zastosowanie wyłącznie u pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni walsartanem i rozuwastatyną w oddzielnych preparatach.</p> <p>W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Valarox, będzie on dostępny w aptece na receptę przy poziomie odpłatności 30%.</p> <p>Zasadne jest zakwalifikowanie technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej 45.0 (Antagoniści angiotensyny II produkty jednoskładnikowe i złożone). Za włączeniem do grupy limitowej 45.0 przemawia fakt, że w ramach tej grupy limitowej refundowane są już złożone produkty lecznicze stanowiące połączenie z walsartanem (Valsartanum + Hydrochlorothiazidum).</p> <p>Zarówno w wytycznych klinicznych, jak i w opinii ekspertów wskazano na możliwość zastosowania terapii hipotensyjnej w skojarzeniu z terapią hipolipemizującą. Antagoniści angiotensyny II (sartany) są wymieniane jako podstawa grupa leków stosowana wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowo-naczyniowymi polskie wytyczne zalecają stosowanie statyn w celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy poniżej 70mg/dl. Leczenie statynami zaleca się również u chorych wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka bez powikłań sercowo-naczyniowych, niezależnie od stopnia nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów oraz analizę ilorazu kosztów w perspektywie płatnika (NFZ) oraz w perspektywie wspólnej. Z przeprowadzonych przez</p>	<p>leczniczych. W ramach analizy klinicznej, nie przedstawiono badań klinicznych porównujących skuteczność produktu złożonego walsartan + rozuwastatyna z walsartanem i rozuwastatyną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.</p> <p>Badaniem, które najlepiej odzwierciedlało omawiany problem decyzyjny było randomizowane otwarte badanie FOCUS. Jednakże porównywano w nich inne substancje niż w ramach wnioskowanej technologii. W ramach badania porównano terapię aspiryną, simwastatyną oraz ramiprylem w formie jednej tabletki z tą samą terapią, ale w postaci pojedynczych tabletek. Dodatkowo należy zauważyć, że w badaniu FOCUS stosowano 3 substancje, podczas gdy w skład produktu leczniczego Valarox wchodzi dwie substancje, co także może przekładać się na przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz uzyskiwane w badaniu wyniki.</p> <p>Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie leków złożonych (FDC - ang. Fixed-Dose Combinations) względem leków stosowanych w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (FEC - ang. Free Equivalent Combinations) wiązało się z istotnie statystycznie wyższą o 50% szansą przestrzegania zaleceń lekarskich. Jednakże nie wykazano różnic w zakresie następujących punktów końcowych: zgony z powodu zdarzeń sercowo- naczyniowych; zgony ogółem; zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego; zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego; zmiana stężenia LDL.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazały (przy założeniu włączenia leku Valarox do istniejącej grupy limitowej), że stosowanie preparatu złożonego w porównaniu z lekami w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego, ale droższe z perspektywy pacjenta. 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</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>wnioskodawcę oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Valarox jest tańsze niż leczenie skojarzone walsartanem i rozuwastatyną w przypadku trzech mocy produktu leczniczego i z punktu widzenia kosztów terapii ponoszonych przez NFZ wydaje się ona być korzystną alternatywą. W przypadku produktu leczniczego o mocy 80 mg + 10 mg wykazano wyższe koszty terapii od kosztów WAL i ROZ w terapii skojarzonej. Natomiast z perspektywy wspólnej tylko stosowanie produktu o mocy 80 mg + 20 mg w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami walsartanu i rozuwastatyny wiąże się z oszczędnościami. Zakwalifikowanie leku Valarox do nowej grupy limitowej wiąże się z wyższymi kosztami zarówno po stronie płatnika publicznego, jak i w perspektywie wspólnej w porównaniu z kwalifikacją do jednej z istniejących grup limitowych. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej interwencji niezależnie od decyzji odnośnie utworzenia nowej grupy limitowej lub dołączenia preparatów do jednej z istniejących grup (45.0 lub 46.0) wygeneruje oszczędności z perspektywy NFZ, przy jednoczesnym wzroście wydatków ze strony pacjentów.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Argumentem uzasadniającym refundowanie produktu leczniczego Valarox jest fakt, że zastosowanie produktów FDC poprawia przestrzeganie zaleceń. Według wytycznych PTNT 2015 oraz ESH/ESC 2013 w leczeniu skojarzonym warto</p>	<p>są stałym połączeniem dwóch leków. Zgodnie z rekomendacjami pozwala to osiągnąć poprawę w skuteczności leczenia oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia. 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>
<p>Zlecenie nr 169/2018 SRP nr 105/2018 z dnia 29 października 2018 roku RP nr 103/2018 z dnia 31 października 2018 r.</p>	<p><u>Stanowisko</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dipperam (amlodipinum + valsartanum) tabletki powlekane, 5 mg + 80 mg, 28 tabl., kod EAN 5907626708226, • Dipperam (amlodipinum + valsartanum) tabletki powlekane, 5 mg + 160 mg, 28 tabl., kod EAN 5907626708257, • Dipperam (amlodipinum + valsartanum) tabletki powlekane, 10 mg + 160mg, 28 tabl., kod EAN 5907626708288, 	<p><u>Rekomendacja</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dipperam (amlodypinum + valsartanum) we wskazaniu: Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego, u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leków dostępnych w aptece na receptę i wydawanie ich za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego będzie niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników, zarówno z perspektywy NFZ, jak i pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Dipperam (amlodypinum + valsartanum) we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym.</p> <p>Wnioskodawca nie zaproponował RSS.</p> <p>Produkt leczniczy Dipperam, nie podlegał dotychczas bezpośredniej ocenie Agencji. Oceniane były natomiast inne produkty złożone zawierające amlodypinę lub walsartan w kombinacji z innymi lekami.</p> <p>Produkt leczniczy Dipperam zawiera dwie substancje o działaniu przeciwnadciśnieniowym, o uzupełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia tętniczego u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypinę należącą do grupy antagonistów wapnia oraz walsartan należący do grupy antagonistów angiotensyny II. Skojarzenie tych substancji wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każdy ze składników osobno.</p> <p>Ponieważ produkt leczniczy Dipperam, podmiot odpowiedzialny Sandoz, jest identyczny z produktem Exforge, podmiot odpowiedzialny Novartis, należy uznać, że wszystkie badania skuteczności klinicznej, wykonane dla produktu leczniczego oryginalnego, mogą zostać bezpośrednio użyte do potwierdzenia skuteczności produktu leczniczego Dipperam.</p> <p>Analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że w przeliczeniu na jednego pacjenta stosowanie leku Dipperam refundowanego w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 będzie z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (...) niż terapia skojarzeniem preparatów</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii. W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio skuteczność leków złożonych (FDC - ang. Fixed-Dose Combinations) z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (FEC - ang. Free Equivalent Combinations). Dlatego też wnioskodawca przedstawił analizę opartą na porównaniu pośrednim. Oceniane były jedynie zastępcze punkty końcowe, wnioskodawca nie odnosił się do istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak czas przeżycia czy jakość życia chorych. Zgodnie z analizą, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, osiagających odpowiedź oraz kontrolę pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi oraz zmiany średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi. Odnotowano natomiast istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie zmiany średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi. Jednakże nie odnaleziono informacji jaką zmianę średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi można uznać za istotną klinicznie. Analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, w 28-dniowym horyzoncie czasu. Porównano wyłącznie koszty stosowania interwencji i komparatora. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie leku złożonego w miejsce leków stosowanych w oddzielnych preparatach (...) zarówno z perspektywy płatnika jak i wspólnej. Jednakże stosowanie omawianej terapii wiąże się (...) po stronie pacjenta. Odnalezione rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania amlodypiny i walsartanu w preparacie złożonym były pozytywne. Mając na uwadze powyższe Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii jednakże pod warunkiem, że stosowanie jej nie będzie wiązać się z dodatkowymi kosztami, w porównaniu ze zidentyfikowanymi komparatorami, zarówno po stronie płatnika jak i pacjenta.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>jednoskładnikowych. Z perspektywy pacjenta, terapia produktem Dipperam (...) oznacza. W trosce o dobro pacjenta, zasadne jest objęcie leku refundacją, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego będzie niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p> <p>Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące amlodypiny i walsartanu w preparacie złożonym.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Argumentem uzasadniającym refundowanie produktu leczniczego Dipperam jest fakt, że zastosowanie produktów FDC poprawia przestrzeganie zaleceń. Wg odnalezionych wytycznych klinicznych, w tym polskich PTNT 2015 oraz europejskich ESH/ESC 2018 w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone (FDC), w postaci jednej tabletki. Pozwala to osiągnąć poprawę w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia. Rada uważa za zasadne objęcie leku refundacją, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego będzie niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p>	
<p>Zlecenie nr 77/2018 SRP nr 65/2018 z dnia 25 czerwca 2018 roku RP nr 64/2018 z dnia 6 lipca 2018 r.</p>	<p><u>Stanowisko</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, <p>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</p>	<p><u>Rekomendacja</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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 we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>produkcje złożonym, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30% pod warunkiem, że cena preparatu złożonego będzie niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Przedmiotem decyzji jest objęcie refundacją produktu złożonego Teldipin (telmisartan+amlodypina) w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce wynosi ok. 32%, natomiast nadciśnienie tętnicze pierwotne dotyczy ponad 90% z tych przypadków. Podstawowe leczenie obejmuje zmianę stylu życia, zwalczanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz leki hipotensyjne. Składniki wnioskowanego produktu złożonego: telmisartan (antagonista receptora angiotensyny), jak i amlodypina (antagonista kanału wapniowego), to produkty z głównych grup leków hipotensyjnych zalecanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, obecne na liście refundacyjnej.</p> <p>Przeprowadzone porównania pośrednie pomiędzy wnioskowaną technologią, a komparatorem pod 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, nie wykazały istotnych statystycznie różnic. Istotnym ograniczeniem przedłożonej analizy jest brak porównań bezpośrednich, nieco inna od wnioskowanej populacja oraz odmienny schemat leczenia.</p> <p>Większość odnalezionych wytycznych zaleca preparaty złożone w przypadku stosowania kombinacji dwóch leków ze względu na lepszą współpracę pacjenta z lekarzem (adherence), mierzoną zarówno stopniem stosowania się do zaleceń (compliance), jak i wytrwałością terapeutyczną (persistence). Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje dla leku Twynsta, będącego lekiem oryginalnym w stosunku do Teldipinu.</p> <p>Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa w większości wyników nie wykazała znamiennych różnic pomiędzy wnioskowanym produktem złożonym, a preparatami oddzielnymi. Zdaniem EMA</p>	<p>Wnioskowany lek składa się z dwóch substancji leczniczych: telmisartanu oraz amlodypiny. Obie te substancje są aktualnie refundowane w postaci pojedynczych produktów leczniczych. W ramach analizy klinicznej, nie przedstawiono badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność produktu złożonego telmisartan + amlodypina z telmisartanem i amlodypiną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.</p> <p>Analiza kliniczną oparto o porównanie pośrednie, w ramach którego 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.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że stosowanie preparatu złożonego w porównaniu z lekami w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego, ale droższe z perspektywy pacjenta. 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 stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia. Mając na uwadze powyższe Prezes Agencji rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem, że</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>stosunek korzyści do ryzyka w przypadku wnioskowanego leku jest korzystny.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej pozytywna decyzja refundacyjna może wygenerować oszczędności z perspektywy płatnika oraz z perspektywy wspólnej, jednak z perspektywy pacjenta można spodziewać się niewielkiego wzrostu wydatków. Przyjęte założenia mają jednak ograniczoną wiarygodność.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Przeprowadzone analizy wskazują, że wnioskowany złożony produkt leczniczy wykazuje skuteczność i bezpieczeństwo na poziomie porównywalnym z komparatorami. Natomiast jako preparat złożony może w większym stopniu sprzyjać przestrzeganiu przez pacjentów zaleceń lekarskich. Objęcie refundacją wnioskowanego produktu wiąże się z przewidywanymi oszczędnościami dla płatnika. Rada uważa za zasadne objęcie leku refundacją, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego będzie niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p>	<p>nie spowoduje to zwiększenia wydatków zarówno po stronie płatnika publicznego jak i pacjenta.</p>
<p>Zlecenie nr 105/2017 SRP nr 110-117/2017 z dnia 30 października 2017 roku RP nr 65/2017 z dnia 31 października 2017 r.</p>	<p><u>Stanowisko</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 5 mg, 30 szt., kod EAN 5906414001969; • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 5 mg, 90 szt., kod EAN 5906414001990; • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 10 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002027; • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 10 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002058; 	<p><u>Rekomendacja</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 5 mg, 30 szt., kod EAN 5906414001969; • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 5 mg, 90 szt., kod EAN 5906414001990; • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 10 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002027; • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 10 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002058;

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<ul style="list-style-type: none"> • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 5 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002089; • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 5 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002119; • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 10 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002140; • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 10 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002171; <p>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 oraz złożone), jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem ustalenia takiej ceny zbytu leku, aby nie był on droższy dla pacjentów, w porównaniu ze stosowaniem w leczeniu pojedynczych jego składników, przy jednoczesnym zachowaniu oszczędności dla płatnika publicznego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>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.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 5 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002089; • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 5 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002119; • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 10 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002140; • Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 10 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002171; <p>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></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii. W ramach analizy klinicznej przedstawiono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Bangalore 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. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie FDC względem FEC statystycznie istotnie poprawia stosowanie się</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>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. Warunkiem jest wstępne ustalenie dawkowania poszczególnych składników leków złożonych w ramach oddzielnego ich stosowania, przed wprowadzeniem do schematu terapeutycznego preparatu złożonego. 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. Konieczne jest wzięcie pod uwagę tego problemu podczas kalkulacji ceny zbytu leku. Nadmienić trzeba również, że jak dotychczas wnioskowana technologia nie jest refundowana w żadnym z państw UE.</p>	<p>do zaleceń lekarza, ale nie wpływa na skuteczność samej terapii poprzez normalizację czy też redukcję ciśnienia. 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. 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. 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. 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>
<p>Zlecenie 13/2015 SRP nr 40-47/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 roku RP nr 28/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p>	<p><u>Stanowisko</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189402; • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 10 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189426; • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189495; • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 10 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189525; 	<p><u>Rekomendacja</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189402; • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 10 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189426; • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189495; • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 10 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189525;

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<ul style="list-style-type: none"> • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189457; • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 5 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189433; • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189556; • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 5 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189587; <p>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></p> <p>Skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Sobycombi w odniesieniu redukcji podwyższonych wartości ciśnienia, w porównaniu ze stosowaniem 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. 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</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189457; • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 5 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189433; • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189556; • Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 5 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189587; <p>we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii. 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. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, objęcie refundacją wnioskowanej technologii, w zależności od zastępowanych produktów leczniczych, będzie wiązać się z oszczędnościami po stronie płatnika publicznego, jednakże kosztem wzrostu wydatków pacjenta.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>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>Zlecenie nr 193/2014 SRP nr 305-312/2014 z dnia 27 października 2014 r. RP nr 232/2014 z dnia 27 października 2014 r.</p>	<p><u>Stanowisko</u> Rada Przejrzystości 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> Umiarkowanej/dobrej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Alortia (losartan w połączeniu z amlodypiną) w odniesieniu 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><u>Rekomendacja</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>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> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, 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</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>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 ekonomiczna 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>
<p>Zlecenie nr 131/2012 SRP nr 41-43/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. RP nr 27/2013 z dnia 18 lutego 2013 r.</p>	<p><u>Stanowisko</u> Rada uważa za zasadne finansowanie leku :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Egiramlon (ramipryl + amlodypina) (EAN: 59099909366809) • Egiramlon (ramipryl + amlodypina) (EAN: 5909990936779) • Egiramlon (ramipryl + amlodypina) (EAN: 5909990936854) • Egiramlon (ramipryl + amlodypina) (EAN: 5909990936885) <p>we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze, z (...) 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 aktualnymi eksperckimi zaleceniami. Jego przydatność potwierdzają minimalne wymagane wyniki badań ocenianej interwencji i komparatorów. Wobec nieprzekonywujących analiz ekonomicznych Rada proponuje (...).</p>	<p><u>Rekomendacja</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Egiramlon, (ramiprilum+amlodipinum), zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności 30%. Jednocześnie, Prezes podtrzymuje sugestię Rady, iż cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jego składników. Stosowanie preparatów złożonych, w świetle polskich wytycznych, pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia, uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Jednocześnie mniejsze dawki zastosowane w preparacie złożonym, minimalizują ryzyko wystąpienia działań</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków. Międzynarodowe wytyczne są spójne co do zasady, by wybierać lek lub skojarzenie leków odpowiadające sytuacji klinicznej danego pacjenta. Skojarzenie bloкера kanału wapniowego i ACEI, jest w większości wytycznych wymieniane jako jedno z podstawowych.
<p>Zlecenia nr 35/1/2008 Uchwała 17/05/2008 z dnia 11 kwietnia 2008 r.</p>	<p><u>Rekomendacja</u> Rada Konsultacyjna* Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie preparatu złożonego Exforge zawierającego amlodypinę i walsartan na liście leków refundowanych z 50% refundacją na poziomie limitu nieodbiegającego od limitu stosowanego w przypadku walsartanu.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Rada uznała, iż preparat Exforge ma większą skuteczność niż amlodypina lub walsartan stosowane w monoterapii. We wniosku proponowana jest cena Exforge równa cenie walsartanu. Poprawa stosowania się pacjentów do zaleceń przy stosowaniu preparatu zawierającego oba leki w porównaniu do terapii prowadzonej dwoma oddzielnymi lekami (amlodypina + walsartan), przy mniejszym koszcie niż przy jednoczesnym stosowaniu obu składników uzasadnia finansowanie na rekomendowanym poziomie.</p>	-

* Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla telmisartanu w połączeniu/skojarzeniu z indapamidem w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 19.07.2022 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- 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 <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/> oraz <https://legemiddelverket.no/>.

Tab. 22. Rekomendacje refundacyjne dla telmisartanu/indapamidu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SMC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
AWMSG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Zorginstituutnederland	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2022	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Statens legemiddelverket	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Lista aktualnie refundowanych leków, stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce jest długa i obejmuje preparaty finansowane w ramach następujących grup limitowych (Obwieszczenie MZ; NFZ 2019):

- 36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i tiazydopodobne;
- 37.0, Leki moczopędne - pętlowe;
- 38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton;
- 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nioselektywne - do stosowania doustnego;
- 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego;
- 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny;
- 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil;
- 43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem;
- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone;
- 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone.

Ylpio® (Telmisartan/indapamid) nie znajduje się w wykazie leków refundowanych i nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych (Obwieszczenie MZ).

Ze środków publicznych finansowane są leki zawierające telmisartan i indapamid w ramach odrębnych preparatów, a także leki zawierające telmisartan w połączeniu z innym diuretykiem tj. hydrochlorotiazydem oraz w połączeniu z amlodypiną. Refundowane są również połączenia indapamidu z innymi lekami antyhipertensyjnymi tj. amlodypiną i perindoprilem (Obwieszczenie MZ).

Wykaz leków, będących podstawami limitu w grupach, zawierających leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego przedstawiono w Aneksie 7.1.

4 Komparatory

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem Ylpio® może być stosowany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Ylpio® będzie terapia obejmująca jednoczesne podawanie telmisartanu i indapamidu w identycznych dawkach odpowiednio 80 mg i 2,5 mg (bądź 40 mg i 1,25 mg w przypadku podziału tabletki), odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym Ylpio®. Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie MZ) dostępne są opakowania indapamidu jedynie w dawce 2,5 mg i 1,5 mg, w związku z czym przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidu zawarte w połowie tabletki Ylpio® wywołuje taki sam efekt terapeutyczny jak 1,5 mg indapamidu zawarte w 1 tabletkie - komparator dla połowy tabletki Ylpio® stanowi skojarzenie TEL 40 mg + IND 1,5 mg.

4.2 Charakterystyka komparatorów

4.2.1 Telmisartan

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące telmisartanu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Telmizek (ChPL Telmizek) - leku zawierającego telmisartan i charakteryzującego się najwyższą kwotą refundacji zgodnie z raportem refundacyjnym NFZ za okres styczeń-grudzień 2021 r.

Tab. 23. Charakterystyka telmisartanu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Telmizek).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	<p>Tabletki o mocy 40 mg są białe, owalne, obustronnie wypukłe z linią podziału i logo T na jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.</p> <p>Tabletki o mocy 80 mg są białe, owalne, obustronnie wypukłe z logo T1 na jednej stronie.</p> <p>Sprzedawany w następujących opakowaniach: Telmizek 80mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 56 tabl.; Rp.; 05909990902101;
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • 28 tabl.; Rp.; 05909990902095; <p>Telmizek 40 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 56 tabl.; Rp.; 05909990902071 • 28 tabl.; Rp.; 05909990902002;
Kod ATC i nazwa grupy	<p>Kod ATC: C09CA07</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II (standard);</p>
Substancja czynna	Telmisartan
Wskazanie	<p>Nadciśnienie tętnicze.</p> <p>Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.</p> <p>Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym.</p> <p>Zmniejszenie częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych w wywiadzie) lub cukrzycą typu 2 z udokumentowanymi powikłaniami dotyczącymi narządów docelowych.</p>
Dawkowanie	<p><u>Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego</u></p> <p>Zazwyczaj skuteczna dawka wynosi 40 mg jeden raz na dobę. U niektórych chorych poprawa może nastąpić już po dawce 20 mg. W przypadku braku zadowalającego działania obniżającego ciśnienie tętnicze, dawka telmisartanu może być zwiększona do maksymalnie 80 mg jeden raz na dobę. Alternatywnie, telmisartan można zastosować w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi takimi jak hydrochlorotiazyd, który jak wykazano, posiada działanie addycyjne w stosunku do obniżającego ciśnienie krwi działania telmisartanu. W przypadku, kiedy rozważane jest zwiększenie dawki, trzeba wziąć pod uwagę fakt, że maksymalne działanie obniżające ciśnienie jest osiągane po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Dawkowanie telmisartanu w przypadku specyficznie zdefiniowanych grup pacjentów omówiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Telmisartan jest czynnym, po zastosowaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typ AT1). Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT1 receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT1. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT1. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT2 oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nieznanne są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu.</p> <p>Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Dlatego też nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.</p> <p>U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godzinach.</p>

4.2.1.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny telmisartanu (ChPL Telmizek).

Tab. 24. Status rejestracyjny telmisartanu (ChPL Telmizek).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.08.2011 r./19.01.2016r. Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Telmizek, 40 mg, tabletki: pozwolenie nr 18628 Telmizek, 80 mg, tabletki: pozwolenie nr 18629
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Nadciśnienie tętnicze. Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych. Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym. Zmniejszenie częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych w wywiadzie) lub cukrzycą typu 2 z udokumentowanymi powikłaniami dotyczącymi narządów docelowych.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.2.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: magnezu stearynian, kroscarmelozę sodową, mannitol (E 421), powidon (K-29/32), potasu wodorotlenek;
- drugi i trzeci trymestr ciąży;
- zaburzenia w odpływie żółci;
- ciężka niewydolność wątroby;
- jednoczesne stosowanie telmisartanu z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73m²).

4.2.1.3 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są nieliczne.

Objawy: Najważniejsze objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ostrą niewydolność nerek.

Leczenie: Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Pacjenta należy dokładnie obserwować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia preparatu i nasilenia objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocne może być

zastosowanie węgla aktywowanego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, szybko uzupełniając sole i płyny oraz objętość wewnątrznaczyniową.

4.2.1.4 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego obejmują rzadkie reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) oraz ostrą niewydolność nerek.

W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych po telmisartanie (41,4 %) była podobna jak po placebo (43,9 %) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie miała związku z dawką, nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem czy rasą chorego. Profil bezpieczeństwa telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wymienione poniżej działania niepożądane opisywano w kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz zgłaszano w raportach po wprowadzeniu produktu leczniczego do sprzedaży. Lista obejmuje również poważne działania niepożądane i działania niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku zgłoszone w trzech długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem 21 642 pacjentów leczonych telmisartanem w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 6 lat.

Objawy niepożądane zostały przedstawione w Tab. 25 zgodnie z częstością ich występowania, z zastosowaniem następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W każdej grupie częstości, działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z malejącym nasileniem.

Tab. 25. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania telmisartanu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane - wszystkie stopnie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok, zakażenia układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza moczowego
	Rzadko	Posocznica, w tym zakończona zgonem ¹
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Niedokrwistość
	Rzadko	Eozynofilia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
	Niezbyt często	Hiperkaliemia

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane - wszystkie stopnie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja, bezsenność
	Rzadko	Niepokój
Zaburzenie układu nerwowego	Niezbyt często	Omdlenie
	Rzadko	Senność
Zaburzenia oka	Rzadko	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Bradykardia
	Rzadko	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie ² , niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność
	Bardzo rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc ³
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Bóle brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, wymioty
	Rzadko	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, nieżyt żołądka, zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby ⁴
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka
	Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), wyprysk, rumień, pokrzywka, wysypka polekowa, toksyczne uszkodzenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bóle pleców (np. rwa kulszowa), kurcze mięśni, ból mięśni
	Rzadko	Ból stawów, ból kończyn, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, osłabienie
	Rzadko	Objawy grypopodobne
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu
	Rzadko	Zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi

¹ W badaniu PRoFESS, u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który

nie został jeszcze poznany; ² Hipotonia była częstym działaniem niepożądanym u pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którym poza standardowymi lekami podawano telmisartan w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych; ³ Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego; ⁴ Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

4.2.2 Indapamid

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące indapamidu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tertensif SR (ChPL Tertensif SR), leku zawierającego indapamid i charakteryzującego się najwyższą kwotą refundacji zgodnie z raportem refundacyjnych NFZ za okres styczeń-grudzień 2021 r.

Tab. 26. Charakterystyka indapamidu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Tertensif SR).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Tertensif SR 1,5 mg białe, okrągłe tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu. Sprzedawany w Polsce w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> • 108 szt.; Rp.; 05901571320823; • 30 tabl. (1 × 30); Rp.; 05909990738212; • 90 tabl.; Rp.; 05909990738229; • 60 tabl.; Rp.; 05901571320601; • 30 tabl. (2 × 15); Rp.; 05909990738236.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: C03BA11 Grupa farmakoterapeutyczna: sulfonamidy
Substancja czynna	Indapamid
Wskazanie	Nadciśnienie tętnicze samoistne.
Dawkowanie	Jedną tabletkę na dobę, najlepiej rano, połknąć w całości popijając wodą. Tabletki nie należy żuć. W większych dawkach indapamid nie wykazuje silniejszego działania przeciwnadciśnieniowego, natomiast występuje nasilone działanie saluretyczne. Dawkowanie w przypadku specyficznym zdefiniowanych grup pacjentów, przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierającą pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych, działających poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków i w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywołując działanie przeciwnadciśnieniowe.

4.2.2.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny indapamidu (ChPL Tertensif SR).

Tab. 27. Status rejestracyjny indapamid (ChPL Tertensif SR).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 listopada 1997 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2013 r. Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/7382.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Nadciśnienie tętnicze samoistne.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.2.2.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: hypromelozę, laktozę jednowodną, magnezu stearynian, powidon, krzemionkę koloidalną bezwodną, glicerol, makrogol 6000, tytanu dwutlenek (E 171);
- ciężka niewydolność nerek;
- encefalopatia wątrobowa lub inne ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- hipokaliemia.

4.2.2.3 Przedawkowanie

Objawy

Nie stwierdzono toksyczności indapamidu w dawkach do 40 mg, czyli ok. 27-krotnie większych niż dawka terapeutyczna. Objawy ostrego zatrucia indapamidem mają postać przede wszystkim zaburzeń wodno-elektrolitowych (hiponatremia, hipokaliemia). Mogą wystąpić nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, kurcze mięśni, zawroty głowy, senność, dezorientacja, poliuria lub oliguria z możliwością zaostrzenia do anurii (w wyniku hipowolemii).

Leczenie

Na początku konieczna jest szybka eliminacja połkniętej substancji poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, następnie zapewnienie prawidłowej równowagi wodno-elektrolitowej w specjalistycznym ośrodku.

4.2.2.4 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: reakcje nadwrażliwości, głównie dotyczące skóry, u osób skłonnych do alergii i reakcji astmatycznych, oraz wysypki grudkowo-plamkowe. W badaniach klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 10% pacjentów, przy czym u 4% pacjentów stężenie potasu wynosiło <3,2 mmol/l po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.

Podczas leczenia indapamidem obserwowano następujące działania niepożądane uszeregowane według następującej 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 ($\geq 1/100\,000$ do $< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 28. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania indapamidu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkalcemia
	Częstość nieznana	Utrata potasu z hipokaliemią, o szczególnie ciężkim przebiegu u pewnych pacjentów z grup dużego ryzyka, hiponatremia
Zaburzenie układu nerwowego	Rzadko	Zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, parestezje
	Częstość nieznana	Omdlenie
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Krótkowzroczność, zamazane widzenie, zaburzenie widzenia, ostra jaskra zamkniętego kąta, wysięk naczyniówkowy
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zaburzenia rytmu
	Częstość nieznana	Zaburzenie <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie śmiertelne)
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Wymioty
	Rzadko	Nudności, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Nieprawidłowa czynność wątroby
	Częstość nieznana	Możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu niewydolności wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Reakcje nadwrażliwości, wysypki grudkowo-plamkowe
	Niezbyt często	Plamica
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
	Częstość nieznana	Możliwe nasilenie objawów współistniejącego tocznia rumieniowatego układowego, reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Niewydolność nerek
Zaburzenia mięśniowo-	Częstość nieznana	Kurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból mięśni, rbdomioliza

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
szkieletowe i tkanki łącznej		
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego). Według jednej z publikacji, do najważniejszych punktów końcowych, istotnych z punktu widzenia analizowanej jednostki chorobowej, zalicza się śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstość występowania incydentów takich jak zawał czy udar. Z uwagi na krótki horyzont czasowy badań (3-5 lat), a także fakt, że nie mają one zastosowania w codziennej praktyce klinicznej, najczęściej nie są uwzględniane w badaniach prowadzonych na grupie chorych z NT. Autor tej publikacji podkreśla jednak, że z powodu braku możliwości oceny twardych punktów końcowych, w badaniach dotyczących NT bardzo często uwzględniane są tzw. surogatowe punkty końcowe, do których zalicza się pomiar ciśnienia krwi. Jest to łatwy do zmierzenia punkt końcowy, który jednocześnie stanowi silny wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego (Hansson 1997).

Głównym celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest zapobieganie śmiertelności i chorobowości związanej z wysokim CT (EMA 2016).

Powyżej sformułowane stanowisko potwierdzają wytyczne EMA, dotyczące projektowania badań klinicznych dla produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, według których ważnym zastępczym punktem końcowym, umożliwiającym ocenę skuteczności danej interwencji jest redukcja CT. Ponadto, do drugorzędowych punktów końcowych wymienianych w wytycznych EMA zalicza się odpowiedź na leczenie, która obejmuje odsetek pacjentów z normalizacją CT, tzn. z redukcją SBP <140 mmHg oraz DBP <90 mmHg i/lub redukcją SBP \geq 20 mmHg i/lub DBP \geq 10 mmHg. Pomocna w porównaniu skuteczności terapii może okazać się również ocena stopnia uszkodzenia narządów tj. serce, mózg, oczy czy nerki (EMA 2016).

Uwzględniając również fakt, że według wskazania refundacyjnego Ylpio® jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, zasadne wydaje się być uwzględnienie parametrów farmakokinetycznych dotyczących biorównoważności stosowania telmisartanu i indapamidu w połączeniu oraz w skojarzeniu.

Biorąc pod uwagę przedstawione informacje, w ramach analizy klinicznej wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- ocena skuteczności:
 - zmiana wartości ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);
 - odpowiedź na leczenie;
 - parametry (świadczące o powikłaniach) pozwalające na ocenę stopnia uszkodzenia narządów;
 - parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności telmisartanu i indapamidu podawanego w postaci skojarzenia oraz połączenia.
- ocena bezpieczeństwa:
 - wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania terapii hipotensyjnej.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej telmisartanu w połączeniu z indapamidem, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również badania bez grupy kontrolnej) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania telmisartanu w połączeniu z indapamidem w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

W niniejszej analizie ustalono, że jedynym odpowiednim komparatorem dla telmisartanu w połączeniu z indapamidem (podawanych w postaci SPC) będzie skojarzenie telmisartanu z indapamidem (preparaty podawane w osobnych tabletkach).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 29. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w osobnych tabletkach w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym
Interwencja (I)	Lek złożony telmisartan/indapamid (Ylpio, PRO.MED.PL sp. z o.o.): III. cała tabletki, tj. 80 mg/2,5 mg na dobę IV. pół tabletki, tj. 40 mg/1,25 mg na dobę
Komparator (C)	Terapia skojarzona telmisartan + indapamid: III. 2 tabletki, tj. 80 mg + 2,5 mg na dobę IV. 2 tabletki, tj. 40 mg + 1,5 mg na dobę
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wartości ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); • odpowiedź na leczenie; • parametry (świadczące o powikłaniach) pozwalające na ocenę stopnia uszkodzenia narządów; • parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności połączenia telmisartanu i indapamidu w 1 tabletki oraz skojarzenia telmisartanu i indapamidu w 2 osobnych tabletkach; Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 30. Podstawy limitu grup leków refundowanych stosowanych w nadciśnieniu tętniczym (Obwieszczenie MZ).

GTIN	Nazwa	Postać	Dawka	Nazwa międzynarodowa	Opakowanie	Cena zbytu	Limit	Cena detaliczna
36.0 - Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe								
05909991025014	Indix SR	tabl. o przedł. uwalnianiu	1.5 mg	Indapamidum	30 szt.	5,03	7,36	7,36
37.0 - Leki moczopędne - pętlowe								
05909990135028	Furosemidum Polpharma	tabl.	40 mg	Furosemidum	30 szt.	6,13	8,87	8,87
38.0 - Antagoniści aldosteronu - spironolakton								
05909990673124	Spironol 100	tabl. powł.	100 mg	Spironolactonum	20 szt.	9,94	14,03	14,03
39.0 - Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego								
05909991033590	Propranolol Accord	tabl. powł.	40 mg	Propranololi hydrochloridum	50 szt.	3,80	5,58	5,58
40.0 - Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego								
05907626703597	NebivoLEK	tabl.	5 mg	Nebivololum	56 szt.	16,42	22,19	22,19
41.0 - Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny								
05909991098926	Agen 5	tabl.	5 mg	Amlodipinum	30 szt.	4,90	7,20	7,20
42.0 - Antagoniści wapnia - pochodne fenylloalkiloaminy - werapamil								
05909990045419	Staveran 120	tabl. powł.	120 mg	Verapamilum	20 tabl.	5,62	8,17	8,17
43.0 - Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem								
05909990121120	Oxycardil 60	tabl. powł.	60 mg	Diltiazemi hydrochloridum	60 szt.	7,44	10,65	10,65

GTIN	Nazwa	Postać	Dawka	Nazwa międzynarodowa	Opakowanie	Cena zbytu	Limit	Cena detaliczna
44.0 - Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone								
05909990610532	Vivace 10 mg	tabl.	10 mg	Ramiprilum	30 szt.	15,55	21,10	21,10
45.0 - Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone								
05909991342838	Avasart Plus	tabl. powł.	5+160 mg	Amlodipinum + Valsartanum	28 szt.	13,11	18,02	18,02

Spis rysunków

Ryc. 1. Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości, dotyczący nadciśnienia u dorosłych powyżej 20 rż. w 2000 i 2010 roku (Mills 2016).....	21
Ryc. 2. Odsetek dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym w poszczególnych krajach europejskich z uwzględnieniem płci (średnia i 95% przedział ufności; NFZ 2019).....	22
Ryc. 3. Liczba osób chorych na nadciśnienie tętnicze według płci i grup wiekowych w Polsce w 2018 r. (NFZ 2019).	24
Ryc. 4. Liczba i odsetek ludności chorej na nadciśnienie tętnicze według płci i grup wiekowych w Polsce w 2018 r. (NFZ 2019).....	25
Ryc. 5. Współczynnik chorobowości dla nadciśnienia tętniczego według województwa zamieszkania pacjenta w 2018 r. (NFZ 2019).....	25
Ryc. 6. Zmiana liczby świadczeń z nadciśnieniem w stosunku do roku 2013 (NFZ 2019). ...	26
Ryc. 7. Liczba świadczeń i pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienie tętnicze w ratownictwie medycznym (lata 2013-2018; NFZ 2019).....	27
Ryc. 8. Rozpoznania ICD-10 stawiane przez ZRM w okresie od 1 kwietnia do 31 grudnia 2019 r. (MPZ 2021).	28
Ryc. 9. Podstawowa strategia farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, nadciśnieniem z uszkodzeniami narządowymi, po przebytym udarze mózgu, z cukrzycą lub chorobą tętnic obwodowych według wytycznych ESC/ESH 2018 (PTNT 2019).....	31
Ryc. 10. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku poniżej 65 lat (PTNT 2019).	32
Ryc. 11. Połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej z uwzględnieniem ich przydatności i dostępności SPC (PTNT 2019).	33
Ryc. 12. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 65-80 lat (PTNT 2019).	34
Ryc. 13. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku powyżej 80 lat (PTNT 2019).	34
Ryc. 14. Liczba miesięcznych terapii telmisartanem i indapamidem w latach 2017-2021. ...	40

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	9
Tab. 2. Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego (PTNT 2019, Szczeklik 2019)	12
Tab. 3. Zestawienie badań podstawowych, dodatkowych i rozszerzonych wykonywanych u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego (PTNT 2019).	20
Tab. 4. Przegląd wybranych polskich badań dotyczących rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego (NFZ 2019).	23
Tab. 5. Występowanie nadciśnienia tętniczego wśród osób dorosłych w Polsce (NFZ 2019).	23
Tab. 6. Liczba porad i hospitalizacji z nadciśnieniem tętniczym w latach 2013-2018 (NFZ 2019).	26
Tab. 7. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu nadciśnienia tętniczego (lata 2013-2018; NFZ 2019).	27
Tab. 8. Obciążenie nadciśnieniową chorobą serca na świecie - dane na 2019 r. (WHO DALY 2019).	29
Tab. 9. Obciążenie nadciśnieniową chorobą serca w Polsce w 2019 r. (IHME 2019).	29
Tab. 10. Zasady wdrażania leczenia hipotensyjnego w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego (PTNT 2019).	29
Tab. 11. Rekomendacje i wytyczne kliniczne (krajowe oraz zagraniczne), dotyczące leczenia zastępczego nadciśnienia tętniczego pierwotnego.	36
Tab. 12. Liczba zrealizowanych recept, w ramach których wykupiono jednocześnie telmisartan i indapamid w latach 2018-2020 - dane IMS Medical Index dostarczone przez Wnioskodawcę.....	39
Tab. 13. Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w I i II roku (liczba pacjentolat terapii).	41
Tab. 14. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	42
Tab. 15. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	43
Tab. 16. Działania niepożądane, występujące podczas stosowania telmisartanu.	45
Tab. 17. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania indapamidu.	47
Tab. 18. Wnioskowany sposób finansowania.	48
Tab. 19. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	48
Tab. 20. Wnioskowana cena Ylpio® (dane Wnioskodawcy).	50
Tab. 21. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego pierwotnego (AOTMiT).	51
Tab. 22. Rekomendacje refundacyjne dla telmisartanu/indapamid w analizowanym wskazaniu.	66
Tab. 23. Charakterystyka telmisartanu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Telmizek).....	68
Tab. 24. Status rejestracyjny telmisartanu (ChPL Telmizek).	70
Tab. 25. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania telmisartanu.	71
Tab. 26. Charakterystyka indapamid w wnioskowanym wskazaniu (ChPL Tertensif SR). .	73

Tab. 27. Status rejestracyjny indapamid (ChPL Tertensif SR).....	74
Tab. 28. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania indapamid.	75
Tab. 29. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	79
Tab. 30. Podstawy limitu grup leków refundowanych stosowanych w nadciśnieniu tętniczym (Obwieszczenie MZ).	80

Bibliografia

- ACC/AHA 2017** | Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smial. SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1269-1324.
- AOTMiT** | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <https://www.aotm.gov.pl/> [dostęp 19.07.2022 r.].
- AOTMiT 2016** | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT Sobycombi 2015** | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie nr 013/2015. Rekomendacja Prezesa. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3852-013-2015-zlc> [dostęp: 19.07.2022 r]
- Baszczuk 2014** | Baszczuk, A., et al. (2014). Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego na świecie i w Polsce. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 5(4):141-147.
- ChPL Telmizek** | Charakterystyka Produktu Leczniczego. Telmizek. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/25407/characteristic> [dostęp: 19.07.2022 r.]
- ChPL Tertensif SR** | Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tertensif SR. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7828/characteristic> [dostęp: 19.07.2022 r.]
- ChPL Ylpio** | Charakterystyka Produktu Leczniczego. Ylpio. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 19.07.2022 r.]
- DGL 2021** | Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - grudzień 2021 r.
- EMA 2016** | European Medicines Agency (2016). Guideline on clinical investigation of medical products in the treatment of hypertension. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-hypertension-revision-4_en.pdf [dostęp 19.07.2022 r.].
- ESC/ESH 2018** | Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
- Hansson 1997** | Hansson L. (1997). Evaluation of endpoints in hypertension. *Blood Press Suppl.* 2;76-80.
- HC 2020** | Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, Butalia S, Leung AA, Harris KC, Cloutier L, Zarnke KB, Ruzicka M, Hiremath S, Feldman RD, Tobe SW, Campbell TS, Bacon SL, Nerenberg KA, Dresser GK, Fournier A, Burgess E, Lindsay P, Rabkin SW, Prebtani APH, Grover S, Honos G, Alfonsi JE, Arcand J, Audibert F, Benoit G, Bittman J, Bolli P, Côté AM, Dionne J, Don-Wauchope A, Edwards C, Firoz T, Gabor JY, Gilbert RE, Grégoire JC, Gryn SE, Gupta M, Hannah-Shmouni F, Hegele RA, Herman RJ, Hill MD, Howlett JG, Hundemer GL, Jones C, Kaczorowski J, Khan NA, Kuyper

- LM, Lamarre-Cliche M, Lavoie KL, Leiter LA, Lewanczuk R, Logan AG, Magee LA, Mangat BK, McFarlane PA, McLean D, Michaud A, Milot A, Moe GW, Penner SB, Pipe A, Poppe AY, Rey E, Roerecke M, Schiffrin EL, Selby P, Sharma M, Shoamanesh A, Sivapalan P, Townsend RR, Tran K, Trudeau L, Tsuyuki RT, Vallée M, Woo V, Bell AD, Daskalopoulou SS. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol.* 2020 May;36(5):596-624.
- IHME 2019** Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Results. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 19.07.2022 r.]
- ISH 2020** International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines 2020. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026> [dostęp: 19.07.2022 r.]
- Maśliński 2012** Maśliński S, Ryżewski J. (2012). Patofizjologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Miazgowski 2019** Miazgowski T, Kopec J, Widecka K, Miazgowski B, Kaczmarski A. Epidemiology of hypertensive heart disease in Poland: findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Arch Med Sci.* 2019 May 17;17(4):874-880.
- Mills 2016** Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation.* 2016 Aug 9;134(6):441-50.
- MP 2021** Januszewicz A, Prejbisz A, Leśniak W. (2021). Nadciśnienie tętnicze pierwotne. *Medycyna Praktyczna.* <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.20.1> [dostęp: 19.07.2022 r.]
- MPZ 2021** Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. Poz. 69. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 sierpnia 2021 r. w sprawie mapy potrzeb zdrowotnych. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/69/akt.pdf [dostęp 19.07.2022].
- NCD 2017** NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Zhou, B., Bentham, J., Di Cesare, M., Bixby, H., Danaei, G., Cowan, M., Paciorek, C., Singh, G., Hajifathalian, K., Bennett, J., Taddei, C., Bilano, V., Carrillo-Larco, R., Djalalinia, S., Khatibzadeh, S., Lugo, C., Peykari, N., Zhang, W., Lu, Y., Stevens, G., Riley, L., Bovet, P., Elliott, P., Gu, D., Ikeda, N., Jackson, R., Joffres, M., Kengne, A., Laatikainen, T., Lam, T., Laxmaiah, A., Liu, J., Miranda, J., Mondo, C., Neuhauser, H., Sundström, J., Smeeth, L., Soric, M., Woodward, M., Ezzati, M., Abarca-Gómez, L., Abdeen, Z., Rahim, H., Abu-Rmeileh, N., Acosta-Cazares, B., Adams, R., Aekplakorn, W., Afsana, K., Aguilar-Salinas, C., Kamaruddin, N., 2017. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet* 389, 37-55.
- NFZ 2019** Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia (2019). NFZ o zdrowiu. Nadciśnienie tętnicze. <https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultstronaopisowa/349/44/1/nadcisnienie-tetnicze-raport-nfz-2019-small.pdf> [dostęp: 19.07.2022 r.]
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline [NG136]. Published: 28 August 2019. Last updated: 18 March 2022. Hypertension in adults: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136> [dostęp: 19.07.2022 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
- PTNT 2019** Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT). Zasady postępowania w nadciśnienie tętniczym - 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa

	Nadciśnienia tętniczego. https://nadcisnienietetnicze.pl/wytyczne-ptnt [dostęp: 19.07.2022 r.]
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
Rozporządzenie RM 2021	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2022 r. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210001690/O/D20211690.pdf [dostęp: 19.07.2022 r.]
Szczeklik 2019	Interna Szczeklika 2019. A. Szczeklik, P. Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696 [dostęp: 19.07.2022 r.]
WHO 2008	World Health Organization. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych 2008. Rewizja dziesiąta. https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf [dostęp: 19.07.2022 r.]
WHO 2021	World Health Organization (WHO). Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults 2021. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf [dostęp: 19.07.2022 r.]
WHO 2022	World Health Organisation. Hypertension. https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab_3 [dostęp: 19.07.2022 r.]
WHO DALY 2019	World Health Organization. Global health estimates: Leading causes of DALYs. https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys [dostęp: 19.07.2022 r.]
Wiercińska 2022	Wiercińska M. Nadciśnienie tętnicze: przyczyny, objawy i leczenie. Medycyna Praktyczna. 06.05.2022. https://www.mp.pl/pacjent/nadcisnienie/informacje/cisnienie_nadcisnienie/58698,nadcisnienie-tetnicze [dostęp: 19.07.2022 r.]