



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Tolutris**  
**(telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd)**  
we wskazaniu  
leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego  
Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.0.8.2024

Data ukończenia: 19.11.2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** KRKA-POLSKA sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACC/AHA</b>	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
<b>ACE-I</b>	inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AML</b>	amlodypina
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>ARB</b>	blokery receptora angiotensyny
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BB</b>	beta-blokery
<b>bd</b>	brak danych
<b>CCB</b>	blokery kanału wapniowego
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów
<b>CT</b>	ciśnienie tętnicze
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ESH</b>	European Society of Hypertension
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HC</b>	Hypertension Canada's
<b>HCTZ lub HCT</b>	hydrochlorotiazyd
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ISH</b>	International Society of Hypertension
<b>KK/KW</b>	konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N/O</b>	nie osiągnięto
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NT</b>	nadciśnienie tętnicze
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTNT</b>	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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. z 2023 r., poz. 2345)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SPC</b>	lek złożony w jednej tabletkie (ang. single pill combinations)
<b>T+A+HCTZ</b>	telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd w jednej tabletkie
<b>TEL</b>	telmisartan
<b>T/TL</b>	tiazydowe/tiazydopodobne
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji (UoR)</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>1. Informacje o wniosku</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
<b>3. Problem decyzyjny</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	13
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
<b>4. Ocena analizy klinicznej</b>	<b>22</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	27
4.2.1.3. Informacje dodatkowe – poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	29
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	29
<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b>	<b>31</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	31

---

5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	31
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	31
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	32
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	32
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	33
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	33
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	34
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	35
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	35
5.3.3.	Ocena walidacji.....	35
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	35
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>36</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	36
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	36
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	36
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	36
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	38
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	39
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	40
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	41
<b>7.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>42</b>
<b>8.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>43</b>
<b>9.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>44</b>
<b>10.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>47</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>48</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>49</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>51</b>
13.1.	Zestawienie produktów leczniczych refundowanych w przedmiotowym wskazaniu .....	51

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	26.08.2024 r. PLR.4500.3010.2024.3.DŻY PLR.4500.3011.2024.3.DŻY PLR.4500.3012.2024.3.DŻY PLR.4500.3013.2024.3.DŻY
---	---

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, 28 tabl., GTIN 03838989764234
  - Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 80 mg + 5 mg + 12,5 mg, 28 tabl., GTIN 03838989764319
  - Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 80 mg + 10 mg + 12,5 mg, 28 tabl., GTIN 03838989764241
  - Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 80 mg + 10 mg + 25 mg, 28 tabl., GTIN 03838989764289
- 

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

- lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Tolutris 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, 28 tabl.: [REDACTED]
  - Tolutris 80 mg + 5 mg + 12,5 mg, 28 tabl.: [REDACTED]
  - Tolutris 80 mg + 10 mg + 12,5 mg, 28 tabl.: [REDACTED]
  - Tolutris 80 mg + 10 mg + 25 mg, 28 tabl.: [REDACTED]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK  NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

KRKA-POLSKA sp. z o.o.  
ul. Równoległa 5  
02-235 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.08.2024 r., znak PLR.4500.3010.2024.3.DŻY, PLR.4500.3011.2024.3.DŻY, PLR.4500.3012.2024.3.DŻY, PLR.4500.3013.2024.3.DŻY (data wpływu do AOTMiT 20.09.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych

- Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, 28 tabl., GTIN 03838989764234
- Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 80 mg + 5 mg + 12,5 mg, 28 tabl., GTIN 03838989764319
- Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 80 mg + 10 mg + 12,5 mg, 28 tabl., GTIN 03838989764241
- Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 80 mg + 10 mg + 25 mg, 28 tabl., GTIN 03838989764289

we wskazaniu leczenia samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem OT.423.0.8.2024.10.PG z dnia 10.10.2024 r. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 14.11.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Telmisartan/amlodypina/ hydrochlorotiazyd (Tolutris) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, kwiecień 2024 (uzupełnione październik 2024);
- Analiza kliniczna. Telmisartan/amlodypina/ hydrochlorotiazyd (Tolutris) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, kwiecień 2024 (uzupełnione październik 2024);
- Analiza ekonomiczna. Telmisartan/amlodypina/ hydrochlorotiazyd (Tolutris) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, listopad 2024;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Telmisartan/amlodypina/ hydrochlorotiazyd (Tolutris) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, listopad 2024;
- Odpowiedź na pismo OT.423.0.8.2024.10.PG z dnia 10 października 2024 r. Telmisartan/amlodypina/ hydrochlorotiazyd (Tolutris) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, listopad 2024



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, 28 tabl., GTIN: 03838989764234 Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 80 mg + 5 mg + 12,5 mg, 28 tabl., GTIN: 03838989764319 Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 80 mg + 10 mg + 12,5 mg, 28 tabl., GTIN: 03838989764241 Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 80 mg + 10 mg + 25 mg, 28 tabl., GTIN: 03838989764289
<b>Kod ATC</b>	C09DX08, leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści angiotensyny II, inne leki złożone
<b>Substancja czynna</b>	Tolutris jest złożonym produktem leczniczym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II telmisartan, inhibitor napływu jonów wapnia amlodypinę i diuretyk tiazydowy hydrochlorotiazyd.
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to jedna tabletkę o podanej mocy na dobę. Nie należy stosować produktu złożonego podczas rozpoczynania leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tolutris, należy uzyskać kontrolę stanu pacjentów podczas podawania ustalonych dawek wszystkich trzech substancji czynnych, stosowanych jednocześnie. Dawkę produktu Tolutris należy określić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych przed zmianą leczenia. W razie konieczności modyfikacji dawki należy indywidualnie dostosować dawkę poszczególnych składników.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Telmisartan jest działającym po podaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT1). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT1, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowych działań agonistycznych w stosunku do receptora AT1. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT1. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT2 oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznanym jest efekt ich nadmiernej stymulacji angiotensyną II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.</p> <p>Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (bloker wolnych kanałów wapniowych lub antagonisty jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń.</p> <p>Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydów nie został do końca poznany. Tiazydy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku mniej więcej w podobnych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazylu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie telmisartanu powoduje, poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, zatrzymanie utraty potasu związanej z działaniem środków moczopędnych.</p>
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Terapia zastępcza w leczeniu samoistnego ciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

Źródło: ChPL Tolutris, wniosek refundacyjny

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.03.2024
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Tolutris jest wskazany w terapii zastępczej w leczeniu samoistnego ciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	brak

Źródło: ChPL Tolutris

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Tolutris nie był wcześniej poddany ocenie przez Agencję.

W 2018 roku wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2018 oraz pozytywną rekomendację Prezesa nr 64/2018 dla leku Teldipin (telmisartan/amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Źródło: SPR 65/2018, REK 64/2018

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Tolutris 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, 28 tabl.: ██████████ Tolutris 80 mg + 5 mg + 12,5 mg, 28 tabl.: ██████████ Tolutris 80 mg + 10 mg + 12,5 mg, 28 tabl.: ██████████ Tolutris 80 mg + 10 mg + 25 mg, 28 tabl.: ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa, proponowany numer 45.1
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	nie zaproponowano

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna oraz poziom odpłatności prawidłowe. Treść wskazania zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami.

Należy zwrócić uwagę, że przedstawione analizy zakładają w ramach scenariuszy podstawowych utworzenie nowej grupy limitowej 45.1 obejmującej oprócz leku Tolutris aktualnie refundowane leki trójskładniowe zawierające walsartan + amlodypinę + hydrochlorotiazyd, tj. Valtricom (podmiot odpowiedzialny KRKA, d.d.) i Dipperam HCT (Sandoz GmbH). Wnioskodawca przyjął, że w grupie 45.1 podstawą limitu będzie Dipperam HCT, który aktualnie jest podstawą limitu w istniejącej grupie 45.0 „Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone”. W grupie 45.0 podstawą będzie natomiast Avasart Plus (walsartan + amlodypina).

Mając na uwadze dotychczasową praktykę, tj. kwalifikowanie produktów trójskładnikowych do wspólnej grupy limitowej 45.0, analitycy Agencji wezwali wnioskodawcę do przedstawienia scenariusza zakładającego refundację leku Tolutris w istniejącej grupie 45.0. Wnioskodawca przedstawił uzupełnienia w ramach analiz wrażliwości.

W opinii analityków Agencji niepewność dotycząca utworzenia nowej grupy limitowej stanowi najważniejsze ograniczenie przedstawionych analiz.

W swojej analizie jako przesłanki ustawowe, które wskazują na konieczność utworzenia odrębnej grupy limitowej dla analizowanego leku, jak również uwzględnienia w ramach tej nowej grupy limitowej, już aktualnie refundowanych preparatów trójskładnikowych, które zostały zakwalifikowane do grupy limitowej 45.0 wnioskodawca wskazuje, że:

- ze względu na połączenie trzech różnych substancji, mechanizm działania wnioskowanej technologii nie jest zbliżony do innych leków, obecnie refundowanych w Polsce w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu;
- terapia za pomocą trzech substancji ma udowodnioną wyższą skuteczność, w porównaniu do terapii dwoma substancjami, stosowanymi w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu [Salam 2019];
- wnioskowana technologia ma inną nazwę międzynarodową niż inne leki, obecnie refundowane w Polsce w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

Jednocześnie wnioskodawca zwraca uwagę, że w przypadku 3-składnikowych złożonych leków pulmonologicznych (LABA + LAMA + wGKS), MZ utworzyło odrębną grupę limitową 199.4. W przypadku wnioskowanego połączenia w ocenie Wnioskodawcy istnieją tożsame przesłanki to stworzenia oddzielnej grupy limitowej.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

Nadciśnienie tętnicze (NT) definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe  $\geq 140$  mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe  $\geq 90$  mm Hg.

### Klasyfikacja

W zależności od etiologii NT dzieli się na:

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

Tabela 4. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego (mm Hg)

Kategoria	Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]		Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]
ciśnienie optymalne	<120	i	<80
ciśnienie prawidłowe	120-129	i/lub	80-84
ciśnienie wysokie prawidłowe	130-139	i/lub	85-89
nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	140-159	i/lub	90-99
nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	160-179	i/lub	100-109
nadciśnienie tętnicze 3. stopnia	$\geq 180$	i/lub	$\geq 110$
izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe	$\geq 140$	i	<90
izolowane nadciśnienie tętnicze rozkurczowe	<140	i	$\geq 90$

### Obraz kliniczny i rozpoznanie

NT ma głównie charakter bezobjawowy. Wśród ewentualnych objawów może występować ból głowy, zaburzenia snu, łatwe męczenie się a inne objawy pojawiają się wraz z rozwinięciem się powikłań narządowych nadciśnienia. Z czasem NT może prowadzić do przerostu lewej komory serca, przyspieszonego rozwoju miażdżycy w tętnicach szyjnych, wieńcowych, nerkowych i tętnicach kończyn dolnych, zwiększenia sztywności tętnic, udaru mózgu, upośledzenia czynności nerek i ich niewydolności, rozwarstwienia aorty czy zmian w naczyniach siatkówki. Ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych jest zwiększone.

Rozpoznanie opiera się głównie na wartościach ciśnienia tętniczego z wielokrotnych pomiarów wykonanych podczas kilku wizyt ( $\geq 2$  oddzielne wizyty w gabinecie w ciągu 4 tyg.). Wyjątek stanowią chorzy z NT 3. stopnia, z widocznymi objawami lub z powikłaniami związanymi z nadciśnieniem bądź z inną chorobą sercowo-naczyniową (ChSN), u których rozpoznanie można ustalić już podczas jednej wizyty. NT pierwotne rozpoznaje się po wykluczeniu nadciśnienia wtórnego.

### Leczenie

Leczenie przewlekłe NT obejmuje przede wszystkim modyfikację stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych oraz modyfikowanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Decyzja o sposobie leczenia zależy od wysokości ciśnienia tętniczego i od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Obniżenie ciśnienia tętniczego jest ważniejsze niż wybór określonego leku hipotensyjnego, ponieważ korzyści z leczenia w dużej mierze wynikają z samego obniżenia ciśnienia.

### Epidemiologia

NT jest najbardziej rozpowszechnioną ChSN i według WHO dotyka 1,28 miliarda osób w wieku 30-79 lat na całym świecie (34% mężczyzn i 32% kobiet). Według danych NFZ z 2020 r., w Polsce odnotowano ponad 9,9 mln dorosłych z NT, w tym ok. 4,4 mln kobiet i 5,5 mln mężczyzn. Największy odsetek chorych odnotowano w grupie wiekowej >55 roku życia.

Źródło: wytyczne kliniczne ESH 2024; raport AOTMiT nr OT.422.1.28.2023; Interna Szczeklika 2024; NFZ 2020

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### 3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów (unikalne numery PESEL), u których jako rozpoznanie główne sprawozdano nadciśnienie tętnicze pierwotne (ICD-10 I10).

**Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 I10 w okresie 2019-2023 r. (źródło: baza SWIAD)**

Pacjenci (unikalne numery ID)		2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod główny wg ICD-10: I10 wraz z podkodami	< 18 lat	14 580	10 344	11 421	11 903	12 764
	≥ 18 lat	5 352 510	4 884 280	4 973 060	5 150 877	5 810 795
	ogółem	5 366 572	4 894 216	4 984 039	5 162 369	5 823 205

#### 3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi odnoszące się do liczebności populacji wnioskowanej.

Zgodnie z opinią konsultantów w dz. hipertensjologii obecna liczba chorych w Polsce z nadciśnieniem tętniczym (NT) oscyluje w granicach 9-11 mln dorosłych osób. Profesor Lewandowski wskazuje, że w skali rocznej odnotowuje się nawet 90 tys. nowych przypadków NT a terapię trójlekową stosuje ok. 14% pacjentów (ok. 3,4% otrzymywało preparaty złożone). Z kolei, profesor Januszewicz podkreśla, że leczenie hipotensyjnie w skali miesiąca rozpoczyna nawet 145 tys. chorych.

**Tabela 6. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej**

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których stosowane byłoby T+A+HCTZ w wyniku refundacji	Źródło informacji
<b>prof. Andrzej Januszewicz</b> KK w dz. hipertensjologii	Ok. 9-10 mln chorych wymaga leczenia lekami obniżającymi CT (z wykluczeniem rozpoznania ICD-10 I.50 Niewydolność serca)	Ok. 135-145 tys. chorych w skali miesiąca rozpoczyna leczenie hipotensyjne	Ekspert podkreśla, że określenie odsetka chorych jest trudne ze względu na brak takiego połączenia.	Dane NFZ
<b>prof. Jacek Lewandowski</b> KW w dz. hipertensjologii	Ok. 11 mln dorosłych chorych z NT, tj. ok. 34-35% dorosłych w Polsce (niektóre dane epidemiologiczne szacują nawet 13 mln)	Ok. 50-90 tys. rocznie w skali Polski na podstawie szacunków zachorowań w woj. mazowieckim	Leki hipotensyjne przyjmuje w Polsce 9,5-10,3 mln chorych z NT, w tym monoterapia jest stosowana u ok. 50%. Terapię 3-lekową stosuje ok. 14% chorych na NT. Zgodnie z danymi z 2021 r. wśród chorych, którzy stosowali 2 i 3 leki hipotensyjne, 3,4% przyjmowało preparaty złożone trójlekowe.	Dane literaturowe* Dane IQVIA HT market sell-out units 09.2021

\*Dane literaturowe: 1.Cegłowska U, Burzyńska M, Prejbiś A et al. Incidence and prevalence of registered hypertension in Poland. Polish Archives of Internal Medicine. 2024.; 2. Niklas A et al. Blood pressure and cholesterol control in hypertensive participants with hypercholesterolemia: results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II. Pol Arch Intern Med.; 3. Zdrojewski T, et al. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce - wyniki badania NATPOL 2011. Nadciśn. Tętn. 2014; 18: 116–117.; 4. Małyżko, J.et al. Do we know more about hypertension in Poland after the May Measurement Month 2017 - Europe. European Heart Journal Supplements 2019; 21: D97–D100.; 5. Dobrowolski P, et al. Use of individual antihypertensive drug classes and combination therapies during the COVID-19 pandemic in Poland: a cross-sectional, nationwide study in the years 2019-2021. Pol Arch Intern Med. 2024 Mar 27;134(3):16647.

KK/KW, Konsultant Krajowy/Wojewódzki; NT, nadciśnienie tętnicze

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (<https://www.nadcisnienietetnicze.pl/wytyczne-ptnt/>);
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (<https://ptkardio.pl/wytyczne/>);
- European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org/>);
- European Society of Hypertension (<https://www.eshonline.org/>);
- American College of Cardiology (<https://www.acc.org/>);
- American Society of Hypertension (<http://www.ash-us.org/>);
- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>);
- Trip medical database (<https://www.tripdatabase.com/>).

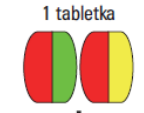

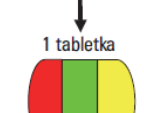
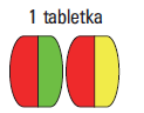
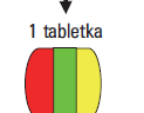
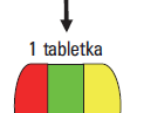



Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: „hypertension” oraz „practice guidelines”, „guidelines”, „recommendation”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.10.2024 r.

W wyniku ww. wyszukiwania odnaleziono 9 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego (NT) dorosłych, w tym dwie rekomendacje polskie (PTNT 2019, Wytyczne KK 2023), trzy europejskie (ESH 2024, ESC 2024, NICE 2019-2023), dwa dokumenty o charakterze globalnym (WHO 2022, ISH 2020) oraz pojedyncze wytyczne amerykańskie (HC 2020-2022 – Kanada i ACC/AHA 2017 – USA).

Zarówno wytyczne krajowe, jak i zagraniczne, rekomendują w ramach leczenia NT, pięć głównych grup leków, tj. inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACE-I), sartany – inhibitory receptora angiotensyny AT1 (ARB), tiazydowe lub tiazydopodobne leki moczopędne (diuretyki T/TL),  $\beta$ -adrenolityki i blokery kanałów wapniowych (antagoniści wapnia). Zgodnie z wytycznymi preferowane są preparaty złożone w postaci jednej tabletki, najlepiej dawkowane raz dziennie. W zakresie rozpoczynania leczenia NT w populacji ogólnej zalecane są przede wszystkim leki dwuskładnikowe, głównie ACE-I lub ARB w połączeniu z blokerami kanału wapniowego lub diuretykami T/TL. W przypadku kolejnego kroku w terapii NT rekomendowane są głównie leki trójskładnikowe, tj. ACE-I lub ARB w połączeniu z blokerami kanału wapniowego oraz diuretykami T/TL.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne krajowe</b>	
<p><b>PTNT 2019 (Polska)</b></p>	<p>Wytyczne powstały w oparciu o rekomendacje ESC/ESH z 2018 r. oraz opinie ekspertów obok wiedzy opartej na dowodach naukowych (EBM) z uwzględnieniem realiów polskich w zakresie diagnostyki i farmakoterapii NT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podstawowym celem terapii pacjenta z NT jest zmniejszenie śmiertelności oraz globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Leczenie powinno prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego (CT) do wartości uznanych za docelowe u osób z nadciśnieniem lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych.</li> <li>• Zaleca się osiągnięcie wartości CT poniżej 140/90 mmHg w ciągu 3 mies., a następnie, po podjęciu takiej decyzji, szybkie osiągnięcie ostatecznego celu terapeutycznego, tj. wartości poniżej 130/80 mmHg.</li> <li>• Wskazania do terapii hipotensyjnej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazaniem do leczenia hipotensyjnego powinna być wysokość CT a nie ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego;</li> <li>• w przypadku NT 1. stopnia należy wdrożyć postępowanie niefarmakologiczne, a decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii powinna zostać podjęta po dokonaniu pełnej stratyfikacji ryzyka pacjenta;</li> <li>• w przypadku NT 3. stopnia lub 2. stopnia, należy (obok postępowania niefarmakologicznego) niezwłocznie podjąć leczenie farmakologiczne, a pełną ocenę profilu ryzyka przeprowadzić w następnej kolejności;</li> <li>• nie zaleca się farmakoterapii u osób z NT białego fartucha w przypadku braku uszkodzeń narządowych i/lub niskiego do umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego;</li> <li>• u pacjentów z wysokim prawidłowym CT (130-139/85-89 mmHg) wskazane są modyfikacje stylu życia.</li> </ul> </li> <li>• Leczenie niefarmakologiczne NT</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wdrożenie zmian stylu życia tj. normalizacja masy ciała, zachowanie odpowiedniej diety, zwiększenie spożycia warzyw i owoców, ograniczenie spożycia alkoholu i soli, zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej.</li> <li>nie powinno opóźniać jednak rozpoczynania farmakoterapii u chorych z uszkodzeniami narządowymi lub z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</li> <li>Leczenie farmakologiczne NT             <ol style="list-style-type: none"> <li>linia leczenia NT                 <ul style="list-style-type: none"> <li>W niepowikłanym NT i w większości przypadków NT powikłanego lub z chorobami towarzyszącymi (wyj. NT w ciąży), w 1. i 2. linii leczenia zaleca się terapię hipotensyjną z zastosowaniem preparatów z 5 podstawowych grup leków hipotensyjnych, w przypadku których udowodniono korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne,</li> <li>beta-adrenolityki,</li> <li>antagoniści wapnia,</li> <li>inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I),</li> <li>leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II (sartany, ARB).</li> </ul> </li> <li>Z wyjątkiem określonych grup pacjentów (m.in. kobiety planujące ciążę, osób młodych, osób z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia w wieku 65-80 lat) <b>zaleca się rozpoczęcie terapii od 2-składnikowego leku złożonego w jednej tabletkie (SPC): ACE-I lub ARB + diuretyk tiazydopodobny (ew. tiazydowy) lub dihidropirydynowy antagonistą wapnia.</b></li> </ul> </li> <li>linia leczenia NT                 <ul style="list-style-type: none"> <li>W razie niepowodzenia w unormowaniu CT, podstawowa strategia zakłada wdrożenie leczenia <b>3-składnikowym SPC: ACE-I lub ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy + dihidropirydynowy antagonistą wapnia.</b></li> </ul> </li> <li>linia leczenia NT                 <ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecanym podejściem w przypadku nieskuteczności 3-składnikowego SPC jest uzupełnienie terapii o dodatkowy lek, np. spironolakton.</li> </ul> </li> </ol> </li> </ul> <p><b>Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z NT w wieku poniżej 65 lat:</b></p> <div style="text-align: center;"> <p><b>Nadciśnienie tętnicze</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p><i>β</i>-adrenolityk w I rzucie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z powikłaniami kardiologicznymi</li> </ul> <p>Rozważ <i>β</i>-adrenolityk w I/II rzucie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z ↑ akcją serca &gt; 80 u/min (osoby młode)</li> <li>u kobiet planujących ciążę</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>Rozważ monoterapię w I rzucie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. stopnia z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym (osoby młode)</li> </ul> </div> </div> <p style="text-align: center;"><b>SPC</b></p> <p style="text-align: center;">ACE-I/ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy lub dhp antagonistą wapnia w dawkach podstawowych</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;"> <p>1 tabletki</p>  <p>↓</p> <p>1 tabletki</p>  <p>↓</p> <p>1 tabletki</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>CT &gt; niż docelowe</p> <p><b>SPC dwuskładnikowe</b> w pełnych dawkach</p> <p>↓</p> <p>CT &gt; niż docelowe</p> <p><b>SPC trójskładnikowe</b> w pełnych dawkach</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>1 tabletki</p>  <p>↓</p> <p>1 tabletki</p>  <p>↓</p> <p>1 tabletki</p>  </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: center; margin-top: 10px;"> <div style="margin-right: 20px;"> ACE-I lub ARB</div> <div style="margin-right: 20px;"> Diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy</div> <div> Dihidropirydynowy antagonistą wapnia</div> </div> <p style="text-align: center;"><i>ACE-I, inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB, bloker receptora angiotensyny II; CT, ciśnienie tętnicze; SPC, lek złożony</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wśród zalet skojarzonej terapii hipotensyjnej i leków złożonych (SPC) wytyczne wymieniają: silniejszy efekt hipotensyjny szybsze i częstsze uzyskanie kontroli CT, mniejsze dawki poszczególnych leków, lepszą tolerancję (mniej objawów niepożądanych), mniejszą liczbę tabletek i wygodę terapii, niższe koszty, poprawę przestrzegania zaleceń przez pacjenta oraz zmniejszenie inercji terapeutycznej.</li> </ul> </div>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Wytyczne KK 2023 (Polska)</b></p>	<p>Wytyczne konsultantów krajowych (KK) w dz. medycyny rodzinnej, hipertensjologii i kardiologii:</p> <p><u>Zalecenia w zakresie rozpoczęcie i intensyfikacja leczenia NT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyodrębnienie chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego;</li> <li>ustalenie celów terapeutycznych;</li> <li>omówienie zasad modyfikacji stylu życia i ustalenie realnych dla pacjenta celów, kładąc nacisk na: zmniejszenie spożycia soli, zmniejszenie masy ciała (w tym ocena wskazań do leczenia farmakologicznego i chirurgicznego otyłości), zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia alkoholu, zaprzestanie palenia;</li> <li><b>rozpoczęcie leczenia farmakologicznego:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy lub antagonistą wapnia (preferowany preparat złożony – uwaga na zasady refundacji!);</b></li> <li>ACEI + beta-adrenolityk u chorych ze wskazaniami do beta-adrenolityku (np. choroby serca);</li> <li>monoterapia – u chorych niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego ze skurczowym ciśnieniem tętniczym &lt;150 mm Hg, u osób z zespołem kruchości lub u osób ≥80 r.ż.;</li> <li>β-adrenolityk w skojarzeniu z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym/tiazydowym lub antagonistą wapnia w skojarzeniu z diuretykiem tiazydopodobnym/tiazydowym u kobiet w okresie rozrodczym;</li> </ul> </li> <li>intensyfikacja terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>dołączenie kolejnego leku hipotensyjnego jest bardziej skuteczne niż zwiększanie dawki leku już stosowanego;</li> <li>dołączenie kolejnego leku hipotensyjnego, optymalny schemat trójlekowy ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy + antagonistą wapnia (preferowany preparat złożony);</li> <li>czwarty lek hipotensyjny: antagonistą aldosteronu (wg ESC/ESH preferowany spironolakton) lub w przypadku przeciwwskazań diuretyk pętłowy lub beta-adrenolityk lub klonidyna.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Schemat dot. rozpoczęcia i intensyfikacji terapii NT</u></p>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<p><b>ESH 2024 (Europa)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W populacji ogólnej z NT zaleca się, aby pierwszorzędowym celem terapii było obniżenie wartości CT do &lt;140/80 mmHg, a przy dobrej tolerancji leczenia, wartości CT powinny być obniżone do 130/80 mm Hg lub niższej u większości pacjentów.</li> <li><u>Rekomendowane opcje leczenia farmakologicznego:</u></li> <li>Zalecane główne klasy leków obniżających CT obejmują inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I), blokery receptora angiotensyny (ARB), beta-blokery (BB), blokery kanału wapniowego (CCB) i diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne (diuretyki T/TL). Dodatkowe terapie można rozważyć u pacjentów z opornym NT, niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek.</li> <li>Na każdym etapie leczenia <b>preferowane są połączenia pojedynczych tabletek (SPC), podawane raz dziennie.</b></li> <li>Zalecane jest rozpoczęcie leczenia od <b>terapii dwuskładnikowej u większości pacjentów z NT, tj. ACE-I lub ARB w połączeniu z CCB lub diuretykiem T/TL.</b></li> <li>W przypadku drugiego kroku (2. linii) rekomendowane są <b>terapię trójskładnikową, tj. ACE-I lub ARB w połączeniu z CCB oraz diuretykiem T/TL.</b></li> <li>W kolejnych krokach, w przypadku prawdziwie opornego NT należy rozważyć zastosowanie dodatkowych terapii jak np. spironolakton czy terapia BB, czy też denerwacja nerek.</li> </ul>
<p><b>ESC 2024 (Europa)</b></p>	<p>Wytyczne te aktualizują rekomendacje ESC/ESH z 2018 r. dot. leczenia NT:</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Celem zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ChSN), u większości dorosłych pacjentów zaleca się utrzymanie leczonego ciśnienia skurczowego w przedziale 120–129 mmHg, pod warunkiem dobrej tolerancji leczenia (klasa I, poziom A).</li> <li>Rekomendowane opcje leczenia farmakologicznego: <ul style="list-style-type: none"> <li>spośród wszystkich leków obniżających CT – <b>ACE-I, ARB, dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego i leki moczopędne</b> (tiazdy i leki tiazydopodobne, takie jak chlortalidon i indapamid) wykazały najskuteczniejszą redukcję ciśnienia krwi i zdarzeń sercowo-naczyniowych, dlatego też <b>zaleca się je jako leczenie 1. linii w celu obniżenia CT</b> (klasa I, poziom A); <b>jeśli stosuje się terapię skojarzoną obniżającą CT, preferowane są połączenia pojedynczych tabletek</b>;</li> <li>zaleca się łączenie <math>\beta</math>-blokerów z innymi głównymi klasami leków obniżających ciśnienie krwi, gdy istnieją inne ważne wskazania do ich stosowania, np. w dławicy piersiowej, stanie po zawale mięśnia sercowego, niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lub w celu kontroli częstości akcji serca (klasa I, poziom A);</li> <li>zaleca się przyjmowanie leków o najdogodniejszej dla pacjenta porze dnia, aby wyrobić sobie nawyk przyjmowania leków i poprawić przestrzeganie zaleceń (klasa I, poziom B);</li> <li>biorąc pod uwagę dowody z badań klinicznych dotyczące skuteczniejszej kontroli CT w porównaniu z monoterapią, leczenie skojarzone obniżające ciśnienie tętnicze jest zalecane u większości pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze <math>\geq 140/90</math> mmHg) jako terapia początkowa. Preferowane skojarzenia to bloker RAS (ACE-I lub ARB) z dihydropirydynowym blokerem kanału wapniowego lub lekiem moczopędnym. Wyjątki do rozważenia obejmują pacjentów w wieku <math>\geq 85</math> lat, osoby z objawowym niedociśnieniem ortostatycznym, umiarkowaną do ciężkiej słabością lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze skurczowe 120–139 mmHg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe 70–89 mmHg) ze wskazaniem do leczenia (klasa I, poziom B);</li> <li><b>u pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie obniżające ciśnienie krwi zaleca się stosowanie leczenia skojarzonego w postaci pojedynczej tabletki o ustalonej dawce</b> (klasa I, poziom B);</li> <li>jeżeli nie można kontrolować ciśnienia krwi za pomocą terapii skojarzonej dwoma lekami, zaleca się zwiększenie dawki do terapii skojarzonej trzema lekami, zwykle blokerem RAS z dihydropirydynowym blokerem kanału wapniowego i diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym, <b>najlepiej w pojedynczej tabletkie</b> (klasa I, poziom B);</li> <li>jeżeli nie uda się kontrolować ciśnienia krwi za pomocą skojarzenia trzech leków, należy rozważyć dodanie spironolaktonu (klasa IIa, poziom B);</li> <li>jeżeli nie można kontrolować CT za pomocą skojarzenia trzech leków i u których spironolakton nie jest skuteczny lub nie jest tolerowany, należy rozważyć leczenie eplerenonem zamiast spironolaktonu lub dodanie <math>\beta</math>-blokeru, jeżeli nie jest to wcześniej wskazane, a następnie centralnie działający lek obniżający ciśnienie tętnicze, alfa-bloker, hydralazynę lub lek moczopędny oszczędzający potas (klasa IIa, poziom B);</li> <li>nie zaleca się łączenia dwóch blokerów RAS (ACE-I i ARB) (klasa III, poziom A).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Klasy zaleceń:</u></p> <p><i>Klasa I: Dowód i/lub ogólna zgoda co do tego, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna i skuteczna. Jest zalecane/wskazane.</i></p> <p><i>Klasa II: Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.</i></p> <p><i>Klasa IIa: Waga dowodów/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością. Powinien być wzięty pod uwagę.</i></p> <p><i>Klasa IIb: Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona na podstawie dowodów/opinii. Może być rozważone.</i></p> <p><i>Klasa III: Dowód lub ogólna zgoda co do tego, że dane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa. Nie jest zalecane.</i></p> <p><u>Poziomy dowódów:</u></p> <p><i>A: Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</i></p> <p><i>B: Dane pochodzą z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.</i></p> <p><i>C: Konsensus opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p>
WHO 2022 (globalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>W populacji ogólnej z NT u osób bez chorób współistniejących zaleca się, aby pierwszorzędnym celem terapii było obniżenie wartości CT do 140/90 mmHg a w przypadku osób z chorobami układu krążenia do 130 mmHg (silna rekomendacja; umiarkowana pewność dowodów); dla pacjentów bez chorób układu krążenia, ale z ich wysokim ryzykiem, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek: poniżej 130 mmHg (warunkowa rekomendacja; umiarkowana pewność dowodów);</li> <li>Rekomendowany próg ciśnienia krwi dla rozpoczęcia leczenia farmakologicznego: <ul style="list-style-type: none"> <li>dla pacjentów ze zdiagnozowanym NT: <math>\geq 140/\geq 90</math> mmHg (silna rekomendacja; umiarkowana do wysokiej pewność dowodów);</li> <li>dla pacjentów z chorobami układu krążenia i ciśnieniem skurczowym: <math>\geq 130</math>-139 mmHg (silna rekomendacja; umiarkowana do wysokiej pewność dowodów);</li> <li>dla pacjentów bez chorób układu krążenia, ale z ich wysokim ryzykiem, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek i ciśnieniem skurczowym: <math>\geq 130</math>-139 mmHg (warunkowa rekomendacja; umiarkowana do wysokiej pewność dowodów).</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W zakresie rozpoczęcia leczenia NT rekomenduje się:               <ul style="list-style-type: none"> <li>przepisywanie każdego leku z wymienionych klas: diuretyki/ACE-I, ARB/antagonista wapnia (silna rekomendacja; wysoka pewność dowodów);</li> <li>aby poprawić przestrzeganie i trwałość terapii skojarzonej, zaleca się najlepiej w postaci pojedynczej tabletki (SPC) (warunkowa rekomendacja; umiarkowana pewność dowodów).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Klasyfikacja dowodów oraz siła rekomendacji zgodnie z metodologią GRADE.</i></p>
ISH 2020 (globalne)	<p><u>Wytyczne dot. strategii leczenia farmakologicznego NT są zgodne z wytycznymi z USA (zalecenia American College of Cardiology oraz American Heart Association z 2017 r.) oraz europejskimi (ESC/ESH 2018 oraz NICE 2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia od 2-lekowej terapii skojarzonej inhibitorem ACE-I lub ARB z dihydropirydynowymi blokerami kanałów wapniowych (połowa maksymalnej dawki), w miarę możliwości jako lek złożony, z wyjątkiem osób w podeszłym wieku i pacjentów z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym i nadciśnieniem tętniczym I. stopnia, gdzie rekomendowana jest monoterapia;</li> <li>Należy rozważyć skojarzenie inhibitora ACE-I lub <b>ARB z diuretykami tiazydowymi</b> u chorych po zawale, w podeszłym wieku, z nietolerancją leczenia za pomocą blokerów kanałów wapniowych lub niewydolnością serca;</li> <li>W następnym kroku zaleca się leczenie inhibitorem <b>ACE-I lub ARB z dihydropirydynowymi blokerami kanałów wapniowych albo ACE-I lub ARB z diuretykami tiazydowymi</b> u chorych po zawale, w podeszłym wieku, z nietolerancją leczenia za pomocą blokerów kanałów wapniowych lub niewydolnością serca (w maksymalnej dawce);</li> <li><b>W przypadku braku kontroli ciśnienia krwi pomimo terapii 2-lekowej, zaleca się stosowanie schematu 3-lekowego (w miarę możliwości jako lek złożony) obejmującego zazwyczaj inhibitor ACE-I lub ARB z blokerem kanałów wapniowych i diuretykiem;</b></li> <li>W razie niepowodzenia terapii 3-lekowej zaleca się włączenie do leczenia dodatkowo spironolaktonu w dawce 12,5-50 mg doustnie (lub amiloridu, klonidyny, doksazosyny, eplerenonu lub <math>\beta</math>-blokera);</li> <li>Połączenie <math>\beta</math>-blokerów z innymi klasami leków jest zalecane w przypadku wskazań klinicznych takich jak dławica piersiowa, przebyty zawał mięśnia sercowego, niewydolność mięśnia sercowego oraz u młodszych kobiet w ciąży lub planujących ciążę.</li> <li>Celem poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich w zakresie leczenia pacjentów z NT, należy m.in. rozważyć:               <ul style="list-style-type: none"> <li>redukcję polipragmacji poprzez stosowanie kombinacji pojedynczych tabletek;</li> <li>dawkowanie raz dziennie zamiast wielokrotnego dawkowania na dzień.</li> </ul> </li> </ul>
NICE 2019-2023 (UK)	<p><u>Wytyczne dot. rozpoznawania i leczenia pierwotnego NT u osób <math>\geq 18</math> r.ż., w tym u chorych na cukrzycę typu 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomendowane terapie w 1. linii leczenia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie ACE-I lub ARB u osób <math>&lt;55</math> r.ż.;</li> <li>stosowanie blokerów kanału wapniowego lub diuretyków tiazydopodobnych (w razie nietolerancji blokerów kanału wapniowego lub w przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca) u osób starszych (<math>\geq 55</math> r.ż.) i bez cukrzycy typu 2. Podczas włączania diuretyków do terapii zaleca się w pierwszej kolejności diuretyki tiazydopodobne (indapamid) względem tiazydowych (bendroflumetiazyd, hydrochlorotiazyd).</li> </ul> </li> <li>Rekomendowane terapie w 2. linii leczenia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie terapii skojarzonej ACE-I lub ARB z blokerem kanału wapniowego lub diuretykiem tiazydopodobnym.</li> </ul> </li> <li>Rekomendowane terapie w 3. linii leczenia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie <b>terapii trójlekowej tj. ACE-I lub ARB + blokery kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny.</b></li> </ul> </li> <li>Rekomendowane terapie w 4. linii leczenia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu opornego NT należy uwzględnić dodatkowo spironolakton (jeżeli poziom potasu jest nie większy niż 4,5 mmol/l) lub alfa-bloker lub beta-bloker (jeżeli poziom potasu w surowicy przekracza 4,5 mmol/l).</li> </ul> </li> </ul>
HC 2020-2022 (Kanada)	<p><u>Zalecenia dot. leczenia dorosłych z NT (z nadciśnieniem rozkurczowym +/- nadciśnienie skurczowe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Rozpoczęcie leczenia NT</u> powinno obejmować monoterapię lub lek złożony:               <ul style="list-style-type: none"> <li>zalecane opcje monoterapii to: diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny (stopień A), preferowane leki moczopędne dłużej działające (stopień B), beta-bloker (u pacjentów w wieku poniżej 60 lat; stopień B), inhibitor ACE-I (stopień B), inhibitor ARB (stopień B), długo działający bloker kanałów wapniowych (stopień B);</li> <li>zalecane opcje leków złożonych to te, w których stosuje się <b>ACE-I w połączeniu z blokerem kanałów wapniowych</b> (stopień A), <b>ARB w połączeniu z blokerem kanałów wapniowych</b> (stopień B) lub <b>ACE-I lub ARB w połączeniu z lekiem moczopędnym</b> (stopień B);</li> <li>u pacjentów leczonych tiazydowymi lub tiazydopodobnymi diuretykami w monoterapii należy unikać hipokaliemii (stopień C);</li> </ul> </li> <li>Jeżeli przy zastosowaniu standardowej dawki monoterapii nie można uzyskać docelowych wartości ciśnienia tętniczego, należy zastosować dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (stopień B). Leki dodatkowe należy</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wybierać spośród leków pierwszego rzutu. Wśród opcji wskazuje się <b>diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny lub bloker kanałów wapniowych z: ACE-I, ARB lub beta-blokerem</b> (stopień B dla połączenia tiazydowego/tiazydopodobnego diuretyku i dihydropirydynowego blokera kanałów wapniowych; stopień A dla połączenia dihydropirydynowego blokera kanałów wapniowych i inhibitora ACE-I; stopień D dla wszystkich pozostałych kombinacji);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy zachować ostrożność podczas łączenia niedihydropirydynowego blokera kanałów wapniowych i beta-blokera (stopień D);</li> <li>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania inhibitora ACE-I i ARB (stopień A);</li> <li>Jeśli w dalszym ciągu nie udaje się uzyskać kontroli CT za pomocą kombinacji 2 lub więcej leków pierwszego rzutu lub występują działania niepożądane, można dodać inne leki przeciwnadciśnieniowe (stopień D);</li> <li>Należy rozważyć możliwe przyczyny słabej odpowiedzi na leczenie (stopień D);</li> <li>Nie zaleca się stosowania <math>\alpha</math>-blokerów jako leków pierwszego rzutu w leczeniu niepowikłanego NT (stopień A);</li> <li>Nie zaleca się stosowania beta-adrenolityków jako terapii pierwszego rzutu w niepowikłanym NT u pacjentów w wieku 60 lat i starszych (stopień A) i ACE-I, które nie są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w leczeniu niepowikłanego NT u pacjentów rasy czarnej (stopień A). Jednakże środki te można stosować u pacjentów z pewnymi chorobami współistniejącymi lub w terapii skojarzonej.</li> <li>Celem leczenia dla skurczowego CT jest poziom &lt;140 mm Hg (stopień C) a dla rozkurczowego CT jest poziom &lt;90 mm Hg (stopień A).</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>Stopień A – zalecenia dotyczące interwencji opierają się na randomizowanych badaniach (lub systematycznych przeglądach badań) o wysokim poziomie trafności wewnętrznej i precyzji statystycznej, w przypadku których wyniki badania można bezpośrednio zastosować u pacjentów ze względu na podobną charakterystykę kliniczną i znaczenie kliniczne wyników badania.</i></p> <p><i>Stopień B – zalecenia opierają się na badaniach z randomizacją, przeglądach systematycznych lub z góry określonych analizach podgrup badań z randomizacją, które mają niższą precyzję, lub istnieje potrzeba ekstrapolacji z badań ze względu na różne populacje lub raczej raportowanie potwierdzonych wyników pośrednich/zastępczych niż klinicznie istotne wyniki.</i></p> <p><i>Stopień C – zalecenia opierają się na badaniach o niższym poziomie trafności wewnętrznej i/lub precyzji, badaniach, w przypadku których zgłoszono niezwalidowane wyniki zastępcze lub wynikach nierandomizowanych badań obserwacyjnych.</i></p> <p><i>Stopień D - zalecenia opierają się wyłącznie na opinii eksperckiej.</i></p>
ACC/AHA 2017 (USA)	<p><u>Ogólne zalecenia dot. leczenia inicjującego dorosłych z NT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Terapią 1. linii są diuretyki tiazydowe, blokery kanałów wapniowych i inhibitory ACE-I i ARB</b> (klasa zalecenia: I-A-SR);</li> <li>Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE-I, ARB i/lub inhibitora reniny jest potencjalnie szkodliwe i nie jest zalecane w leczeniu osób dorosłych z NT (III-A);</li> <li>U dorosłych z NT 2. stopnia i średnim CT o ponad 20/10 mmHg od docelowego CT zaleca się <b>rozpoczęcie leczenia 2 lekami 1. linii różnych klas, jako oddzielne leki lub w kombinacji o ustalonej dawce</b> (I-C-EO);</li> <li>Rozpoczęcie terapii pojedynczym lekiem hipotensyjnym jest uzasadnione u dorosłych z NT 1. stopnia i docelowym CT &lt;130/80 mmHg wraz ze zwiększaniem dawki i sekwencyjnym dodawaniem innych leków w celu osiągnięcia docelowego CT (IIa-C-EO).</li> </ul> <p><u>Klasy zaleceń:</u></p> <p><i>I (silna) – korzyść &gt;&gt;&gt; ryzyko;</i></p> <p><i>IIa (umiarkowana) – korzyść &gt;&gt; ryzyko;</i></p> <p><i>IIb (słaba) – korzyść <math>\geq</math> ryzyko;</i></p> <p><i>III: brak korzyści (umiarkowana) – korzyść = ryzyko;</i></p> <p><i>III: szkodliwa (silna) – ryzyko &gt; korzyść.</i></p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>A – dowody wysokiej jakości, dane pochodzące z <math>\geq 1</math> RCT wysokiej jakości lub metaanaliz (+SR – oparte na przeglądzie systematycznym);</i></p> <p><i>B-R – dowody umiarkowanej jakości, dane z <math>\geq 1</math> RCT lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości;</i></p> <p><i>B-NR – dowody umiarkowanej jakości, dane z <math>\geq 1</math> dobrze zaprojektowanej nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego, badania obejmującego rejestr lub metaanalizy powyżej wymienionych badań;</i></p> <p><i>C-LD – dowody z nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego lub badania obejmującego rejestr, przy czym powyżej wymienione badania posiadają ograniczenia odnośnie ich metodyki;</i></p> <p><i>C-EO – opinia ekspertów na podstawie praktyki klinicznej.</i></p>

ACC/AHA, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association; ACE-I, inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny; ARB, blokery receptora angiotensyny; BB, beta-blokery; CCB, blokery kanału wapniowego; CT, ciśnienie tętnicze; ESC, European Society of Cardiology; ESH, European Society of Hypertension; HC, Hypertension Canada's; ISH, International Society of Hypertension; KK, konsultanci krajowi; NT, nadciśnienie tętnicze; PTNT, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; SPC, lek złożony w jednej tabletkie; T/TL, tiazydowe/tiazydopodobne

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, w której odniesiono się do wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu.

Zgodnie z opinią konsultantów w dz. hipertensjologii preparaty złożone stanowią istotny element leczenia pomagając uzyskać zadowalającą kontrolę NT w Polsce. Szczególną grupą pacjentów, która mogłaby skorzystać z refundacji wnioskowanej technologii (T+A+HCTZ) są pacjenci z cukrzycą, zespołem metabolicznym oraz pacjenci w prewencji wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego. Korzystnym aspektem leczenia w postaci leku 3-składnikowego jest poprawa przestrzegania zaleceń terapeutycznych wśród pacjentów.

**Tabela 8. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych**

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
<p><b>prof. Andrzej Januszewicz</b> KK w dz. hipertensjologii</p>	<p>Ekspert wskazuje, że należy podjąć szerszą dyskusję nad zasadnością objęcia refundacją kolejnych preparatów 3-składnikowych.</p> <p>Ekspert podkreśla, że u ok. 40% chorych na NT (ok. 4 mln Polaków) wymagana jest zmiana leczenia z preparatu 2- na 3-lekowy. Zaznacza, że <b>blisko 90% tych chorych może uzyskać zadowalającą kontrolę NT</b> a w porównaniu do leków stosowanych osobno zauważalne jest <b>osiągnięcie głębszego efektu hipotensyjnego</b> i szybszego uzyskania docelowych wartości RR. Ekspert podkreśla jednak, że największą korzyścią ww. leczenia jest <b>większa redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych</b> a wynika to z lepszego stosowania się pacjentów do zaleceń.</p> <p>Szczególną grupą, która może skorzystać z refundacji wnioskowanej technologii są <b>pacjenci z cukrzycą, zespołem metabolicznym lub jego pojedynczymi składnikami</b>, jak również <b>pacjenci w prewencji wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego</b>. Z kolei, pacjenci z zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej – hiperkalemią lub/i hiponatremią i/lub wywiadem takich zaburzeń w toku podawania leków moczopędnych, kobiety w okresie rozrodczym i w ciąży czy w okresie laktacji nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii.</p>
<p><b>prof. Jacek Lewandowski</b> KW w dz. hipertensjologii</p>	<p>Wśród technologii opcjonalnych ekspert wskazuje refundowane <b>składniki wnioskowanej technologii oddzielnie</b> (tj. w osobnych tabletkach), które są obecnie stosowane u blisko 66% chorych z NT. Podkreśla też, że blisko 34% pacjentów stosuje <b>nierefundowane preparaty złożone</b> (łącznie wszystkie 2- i 3-lekowe), które wskazuje jako technologię najskuteczniejszą.</p> <p>Ekspert podkreśla <b>nieduży wybór preparatów złożonych zawierających zalecane zestawienia lekowe</b> (inhibitor konwertazy angiotensyny/antagonista receptora dla angiotensyny II + diuretyk + antagonistę wapnia). Aktualnie w połączeniach trójlekowych z antagonistami receptora dla angiotensyny II są dostępne tylko preparaty zawierające walsartan.</p> <p>Problemem w zakresie przedmiotowego wskazania pozostaje według eksperta <b>inercja terapeutyczna lekarzy w leczeniu preparatami złożonymi</b>. Barię w terapii lekami złożonymi może pozostawać wysoka odpłatność za dane leki względem stosowania tych molekuł oddzielnie.</p> <p>Według eksperta szczególne <b>korzyści z wnioskowanej technologii</b> mogą odnieść pacjenci z NT, <b>wymagający politerapii hipotensyjnej trzema lekami hipotensyjnymi</b>, chorzy z <b>zaburzeniami metabolicznymi, nietolerancją glukozy, hiperlipidemią, oraz pacjenci ze współistnieniem cukrzycy typu 2</b>.</p> <p>Ekspert zaznacza też, że w przypadku stosowania leków złożonych względem leków w wolnej kombinacji obserwuje się poprawę przestrzegania zaleceń o 21%, wzrost wytrwałości w terapii o 50%, wzrost odsetka chorych z dobrą kontrolą ciśnienia o 30% i redukcję działań niepożądanych o 20% (dane na podstawie Schmieder 2023*).</p>

\* Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, Weisser B, Blettenberg J, Gillissen A, Randerath O, Mevius A, Wilke T, Böhm M. Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients With Use of Single-Pill Combinations: Results From the START-Study. Hypertension. 2023 May;80(5):1127-1135.

KK/KW, Konsultant Krajowy/Wojewódzki; NT, nadciśnienie tętnicze

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Aktualnie w omawianym wskazaniu, tj. w leczeniu samoistnego ciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek, w refundacji aptecznej dostępne są leki zawierające:

- telmisartan + hydrochlorotiazyd, tj. Actelsar HCT, MicardisPlus, Polsart Plus, Telmisartan + HCT Genoptim, Telmisartan HCT EGIS, Telmix Plus, Telmizek HCT, Tezeo HCT, Tolucombi, Toptelmi HCT, Zanafidar Combi.
- amlodypinę tj. ApoAmlo, Adipine, Agen, Aldan, Alnet, Amlodipine Bluefish, Amlomyl, Amlopin, Amlozek, Cardilopin, Normodipine, Tenox, Vilpin.

Obwieszczenie MZ zawierające ceny refundowanych leków znajduje się w rozdziale 13.1.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Telmisartan, amlodypina i hydrochlorotiazyd, w dwóch oddzielnych tabletkach	Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, uwzględniono, że komparatorem dla ocenianego leku będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu telmisartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazynu w dwóch oddzielnych tabletkach (z których jedna zawiera dwie substancje czynne (telmisartan i hydrochlorotiazyd), a druga pozostałą substancję czynną (amlodypinę)). W ramach niniejszej analizy uwzględniono preparaty, które zostaną najprawdopodobniej zastąpione przez produkt Tolutris.	Wybór prawidłowy

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci z samoistnym NT, u których CT jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan (T lub TEL) i hydrochlorotiazyd (HCTZ) oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę (A lub AML), podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.</li> <li>badania z zakresu biorównoważności: badania na zdrowych ochotnikach.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z innym wskazaniem</li> </ul>	-
Interwencja	Trójskładnikowy preparat złożony w postaci jednej tabletki zawierającej następujące substancje: <ul style="list-style-type: none"> <li>telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 40 mg/5 mg/12,5 mg;</li> <li>telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/5 mg/12,5 mg;</li> <li>telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/10 mg/12,5 mg;</li> <li>telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/10 mg/25 mg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania, w których oceniano jedynie preparaty dwuskładnikowe (dwie substancje w jednej tabletkie)</li> </ul>	-
Komparator	Telmisartan/hydrochlorotiazyd + amlodypina podawane w dwóch osobnych preparatach w dawkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>telmisartan 40 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 5 mg;</li> <li>telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 5 mg;</li> <li>telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 10 mg;</li> <li>telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 25 mg + amlodypina 10 mg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania, w których oceniano jedynie preparaty dwuskładnikowe (dwie substancje w jednej tabletkie);</li> <li>badania, których nie można było uwzględnić w ramach ewentualnego porównania pośredniego ze względu na brak wspólnego komparatora</li> </ul>	-
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);</li> <li>odpowiedź na leczenie;</li> <li>jakość życia.</li> <li>parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych terapii.</li> </ul> W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych dot. jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia</li> </ul>	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania randomizowane z grupą kontrolną;</li> <li>badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż uwzględnione w kryteriach włączenia</li> </ul>	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania jednoramienne (w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa);</li> <li>• analizy post hoc badań włączonych do przeglądu;</li> <li>• badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE/RWD);</li> <li>• opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase lub opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.</li> </ul>		

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa Tolutrisu (T+A+HCTZ w jednej tabletkie), dokonano przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library z datą odcięcia – 05.04.2024 r. Dodatkowo przeszukano rejestry badań klinicznych oraz korzystano z referencji odnalezionych doniesień naukowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 13.11.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych Agencji nie odnaleziono publikacji wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla Tolutrisu (T+A+HCTZ w jednej tabletkie) nie odnaleziono żadnego badania dot. skuteczności klinicznej umożliwiającego porównanie bezpośrednio interwencji wnioskowanej z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano też badań, które umożliwiłyby porównanie pośrednie w tym zakresie oraz opracowań wtórnych.

Do przeglądu systematycznego włączono ostatecznie **badania w zakresie biorównoważności wnioskowanej interwencji względem uwzględnionego komparatora (analiza podstawowa)**, tj.:

- **Furihata 2016** – randomizowane, otwarte badanie skrzyżowane (in. naprzemienne; ang. crossover) (N=72);
- [REDACTED]

Dodatkowo w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii przedstawiono badania nieodnoszące się stricte do wybranego komparatora, ale podkreślające ww. skuteczność i bezpieczeństwo terapii T+A+HCTZ w jednej tabletkie:

- **Balraj 2015** – otwarte badanie jednoramienne (postmarketingowe) dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa potrójnego połączenia stałych dawek leków: telmisartanu 40 mg, amlodypiny 5 mg i hydrochlorotiazyd 12,5 mg (N=30);
- **Abhichandani 2014** – otwarte badanie jednoramienne (postmarketingowe) dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa potrójnego połączenia leków o stałej dawce: telmisartanu 40 mg + amlodypiny 5 mg + hydrochlorotiazyd 12,5 mg w leczeniu pacjentów z NT z chorobami współistniejącymi lub bez nich (N=60);
- **Hiremath 2018** – podwójnie zaślepienie, wielośrodowe RCT 3 fazy dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa potrójnej tabletki T+A+HCTZ z podwójną kombinacją telmisartanu + HCTZ w leczeniu pacjentów z NT, którzy nie reagowali na monoterapię (N=512);
- **Maladkar 2012** – wielośrodowe RCT 3 fazy z pojedynczą ślełą próbą dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa potrójnej terapii z podwójną w pierwotnym NT (N=220);

- Gorain 2013 – randomizowane, otwarte badanie skrzyżowane (in. naprzemienne; ang. crossover) dla oceny względnej biodostępności produktu złożonego o ustalonej dawce (FDC) amlodypiny, telmisartanu i hydrochlorotiazidu w porównaniu z produktami dostępnymi na rynku u zdrowych ochotników płci męskiej (N=24);
- Lee 2017 – randomizowane, otwarte badanie skrzyżowane (in. naprzemienne; ang. crossover) dla porównania profili tolerancji i farmakokinetyki T+A+HCTZ w stałej dawce skojarzonej (FDC, produkt testowy) z jednocześnie podawanym telmisartanem + amlodypiną FDC i HCTZ w pojedynczej tabletkie (produkt referencyjny) (N=40).

W trakcie przeglądu rejestru badań klinicznych zidentyfikowano dodatkowo jedno badanie, w którym oceniono wnioskowaną interwencję w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej:

- NCT01911780 (Micatio, Boehringer Ingelheim, Japonia, N=676) – badanie z zakresu efektywności praktycznej terapii trójskładnikowej w postaci jednej tabletki: telmisartan 80 mg + amlodypina 5 mg + hydrochlorotiazyd 12,5 mg w populacji  $\geq 12$  lat (większość stanowiły osoby dorosłe, mediana wieku: 68,8 lat).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych dot. ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Furihata 2016</b> (NCT02121535; NCT02129192)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p><b>Typ:</b> randomizowane, otwarte badanie skrzyżowane (ang. crossover)</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 w Japonii</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak, brak informacji nt. metody</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nie, badanie otwarte</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> <i>non-inferiority / equivalence</i></p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 tabletki T 80 mg + A 5 mg + HCTZ 12,5 mg</li> </ul> <p><b>Komparator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 tabletki, tj. T 80 mg / HCTZ 12,5 mg w jednej tabletkie w połączeniu z mono AML 5 mg;</li> <li>• 2 tabletki tj. T 80 mg + A 5 mg w jednej tabletkie w połączeniu z HCTZ 12,5 mg (z <i>przyp. analityka: porównanie rozważane w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa T+A+HCTZ w AKL wnioskodawcy</i>)</li> </ul> <p><b>Follow-up dla badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla porównania z wybranym komparatorem TEL/HCTZ w połączeniu z AML w badaniu uwzględniono 5 okresów (jeden dodatkowy okres celem oceny wpływu pożywienia na biodostępność badanego leku: brak wyników).</li> <li>• Pacjentów podzielono na dwie grupy, każda po n=36.</li> <li>• Porównanie 2 grup wg sekwencji: TRRTT i RTTR, gdzie T oznacza podanie leku badanego, a R komparatora. Przerwa między okresami wynosiła min. 14 dni.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> N=72</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowi mężczyźni <math>\geq 20</math> lat i <math>\leq 35</math> lat;</li> <li>• masa ciała: <math>\geq 50</math> kg i <math>\leq 80</math> kg;</li> <li>• BMI: <math>\geq 18</math> i <math>\leq 25</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• bez istotnych klinicznie wyników i powikłań — ocena na podstawie wywiadu lekarskiego, w tym badania fizykalnego, oceny parametrów życiowych (ciśnienie krwi, tętno, temperatura ciała), wyniku EKG w układzie 12 - odprowadzeniowym, wyników badań laboratoryjnych;</li> <li>• podpisana i opatrzona datą pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki badania lekarskiego (w tym ciśnienia tętniczego, tętna i EKG) odbiegające od normy i mające znaczenie kliniczne.</li> </ul>	<p><b>Ocena biorównoważności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maksymalne stężenie leku [ng/ml], tj. C<sub>max</sub>;</li> <li>• pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu [ng*h/ml], tj. AUC<sub>0-t</sub>;</li> <li>• pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 z ekstrapolacją do nieskończoności [ng*h/ml], tj. AUC<sub>0-infinity</sub>.</li> </ul> <p><b>Pozostałe parametry</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (AEs)</li> </ul>





czy HCTZ, nie zidentyfikowano żadnych zapisów, które świadczyłyby o innym metabolizmie tych leków w przypadku rasy azjatyckiej), nie powinno to stanowić ostatecznie ograniczenia AKL;

- w badaniach uwzględnionych w zakresie oceny biorównoważności (porównanie wnioskowanej interwencji vs uwzględniony komparator), oceniano tylko 2 dawki preparatu trójskładnikowego i adekwatnie uwzględniono takie same dawki dla komparatora (T 80 mg + A 5 mg + HCTZ 12,5 mg – badanie Furihata 2016 [redacted]). Wnioskodawca podkreśla, że wyniki dla pozostałych wnioskowanych prezentacji leku będą takie same jak w przypadku dawek dla których zidentyfikowano badania;
- badania Balraj 2015, Hiremath 2018, Maladkar 2012, Abhichandani 2014 tj. badania uwzględnione w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana, tj. uwzględniały pacjentów z niekontrolowanym CT; dodatkowo w badaniu Hiremath 2018 oceniono połączenie trójskładnikowe w postaci jednej tabletki, w dawkach innych niż te we wnioskowanym preparacie;
- badanie efektywności praktycznej NCT01911780 uwzględnione w ramach dotyczyło szerszej populacji, tj. pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat oraz jednej prezentacji leku T 80 mg + A 5 mg + HCTZ 12,5 mg. Wnioskodawca zaznacza jednak, że zdecydowaną większość pacjentów uwzględnionych w badaniu stanowiły osoby dorosłe.

#### Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem, jak również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie w ww. zakresie;
- nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego dotyczącego porównania wnioskowanej interwencji z analizowanym komparatorem, tj. brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami.

#### Komentarz analityków Agencji

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wnioskowanego produktu złożonego T+A+HCTZ z aktualnie refundowanym komparatorem, jak również badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego, wnioskodawca przedstawił dwa badania randomizowane oceniające biorównoważność interwencji, jak również jej profil bezpieczeństwa. [redacted]

[redacted] Ponadto uwzględnione badania dotyczą jedynie dwóch prezentacji leku (T 80 mg + A 5 mg + HCTZ 12,5 mg oraz T 80 mg + A 10 mg + HCTZ 25 mg), nie przedstawiono analizy dla dwóch pozostałych.

Nie odnaleziono również danych pochodzących z opracowań wtórnych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji. Odnalezione badanie NCT01911780 dotyczy jednej prezentacji leku T 80 mg + A 5 mg + HCTZ 12,5 mg i zostało przeprowadzone w szerszej populacji niż wnioskowana (uwzględniając również pacjentów powyżej 12 r.ż.). Podobnie jak większość analizowanych badań zostało zrealizowane w populacji azjatyckiej, o czym również wspomina wnioskodawca.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio lub umożliwiających porównanie pośrednie preparatu złożonego T + A + HCTZ w jednej tabletkie i wybranego komparatora, czyli terapii skojarzonej TEL/HCTZ z AML przedstawiono dostępne, kluczowe wyniki w zakresie **oceny biorównoważności** ww. preparatów na podstawie badań randomizowanych, skrzyżowanych **Furihata 2016**

Podejście to jest **zgodne z wytycznymi EMA 2016** z zakresu projektowania badań klinicznych dot. produktów leczniczych stosowanych w leczeniu NT. EMA podkreśla, że istotne jest w ww. przypadku wykazanie, iż składniki wchodzące w skład preparatu złożonego nie oddziałują na siebie i są biorównoważne do substancji podawanych w oddzielnych tabletkach.

#### Ocena biorównoważności

Poddane analizie interwencje uznano za biorównoważne, jeśli obliczony 90% przedział ufności mieścił się w zakresie 80-125%, tj. przedziały akceptowanym przez EMA.

Zarówno w badaniu Furihata 2016, 90% przedział ufności (CI, stosunek: oceniany lek złożony/ramię referencyjne – komparator) oszacowany dla parametrów farmakokinetycznych celem oceny biorównoważności porównywanych terapii, tj.  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-tz}/AUC_{0-t}/AUC_{0-72}$  i  $AUC_{0-infinity}$  mieścił się w dopuszczalnym przez EMA zakresie. Może to oznaczać, że preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki (T + A + HCTZ) jest biorównoważny względem terapii za pomocą trzech substancji podawanych osobno, tj. w trzech lub dwóch oddzielnych tabletkach.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.1.

**Tabela 12. Zestawienie wyników 90%CI dla parametrów farmakokinetycznych w kierunku oceny biorównoważności wnioskowanej technologii**

Parametry w %	TEL		AML		HCTZ	
	Furihata 2016		Furihata 2016		Furihata 2016	
90% CI dla $AUC_{0-tz}$ lub $0-t$	96,14 - 102,38		99,84 - 103,04		98,29 - 102,40	
90% CI dla $AUC_{0-72}$	-		-		-	
90% CI dla $AUC_{0-infinity}$	96,32 - 103,04		99,59 - 102,87		98,23 - 102,10	
90% CI dla $C_{max}$	88,89 - 103,17		99,70 - 103,13		98,46 - 105,19	

AML, amlodypina; AUC, pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi;  $C_{max}$ , maksymalne stężenie leku; CI, przedział ufności; HCTZ, hydrochlorotiazyd; TEL, telmisartan

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizowanych badaniach Furihata 2016, preparat złożony T+A+HCTZ charakteryzował się dobrym profilem bezpieczeństwa (zbliżonym do terapii w osobnych tabletkach) a żadne z raportowanych zdarzeń niepożądanych (AEs) nie miało charakteru zdarzenia poważnego. Nie odnotowano również zgonów w ww. badaniach.

W przypadku badania Furihata 2016 porównującego wnioskowaną technologię z T 80mg / HCTZ 12,5 mg + AML 5 mg, AEs wystąpiły u ponad 22% wszystkich uczestników badania. Najwięcej z nich dotyczyło bólu głowy (ok. 14%) i hipotonii ortostatycznej (ok. 8%). W grupie leczonej głównie preparatem złożonym T+A+HCTZ, AEs występowały u nieznacznie wyższej liczebności badanych. Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.2 i 5.

**Tabela 13. Zdarzenia niepożądane (z częstotliwością  $\geq 5\%$ ) w badaniu Furihata 2016**

Zdarzenia niepożądane (AEs)	T+A+HCTZ			TEL/HCTZ + AML		RR (95%CI)	
	n	N	% <sup>a</sup>	n	N	% <sup>a</sup>	
<b>AEs ogółem</b>	11	71	15	6	72	8	1,87 (0,73; 4,78)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>							
<b>ból głowy</b>	7	71	10	4	72	6	1,77 (0,54; 5,78)
<b>Choroby naczyniowe</b>							
<b>hipotonia ortostatyczna</b>	4	71	6	2	72	3	2,00 (0,38; 10,58)

a) wartości w zaokrągleniu w górę

b) obliczone przez analityków Agencji

AML, amlodypina; T+A+HCTZ, telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd w jednej tabletkie; TEL/HCTZ, telmisartan i hydrochlorotiazyd w jednej tabletkie

#### 4.2.1.3. Informacje dodatkowe – poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił dane dotyczące porównania wnioskowanej technologii z innymi terapiami stosowanymi w NT, jak również badania jednoramienne oraz jedno badanie efektywności praktycznej (RWE) podkreślające skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii (Abhichandani 2014, Balraj 2015, Gorain 2013, Hiremath 2018, Lee 2017, Maladkar 2012 i RWE NCT03021265).

Badania oceniające biorównoważność T+A+HCTZ vs inny komparator (Gorain 2013, Lee 2017 i Furihata 2016) były spójne z wnioskowaniem w zakresie porównania wnioskowanej interwencji z wybranym w ramach analizy komparatorem – TEL/HCTZ + AML. Z kolei, w badaniach dot. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa T+A+HCTZ, wykazano, że istotnie przyczynia się do redukcji poziomu ciśnienia krwi, zarówno skurczowego i rozkurczowego oraz jest dobrze tolerowana przez pacjentów (Balraj 2015, Hiremath 2018, Maladkar 2012, Abhichandani 2014).

W jedynym RWE NCT03021265 (N=672, Japonia) wykazano, że preparat złożony T+A+HCTZ stosowany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest dobrze tolerowaną terapią a w 52. tyg. horyzoncie leczenia, niepożądane reakcje na lek wystąpiły u 5% pacjentów, natomiast poważne reakcje odnotowano u 3% pacjentów.

Trzeba mieć jednak na uwadze, że ww. badania dotyczą głównie populacji azjatyckiej oraz często szerszego wskazania niż wnioskowane.

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5 i 6.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem należą: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienia twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęk oraz zmęczenie. Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy.

#### Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

W poniższej tabeli działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i preferowanym terminem. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania zostały określone jako bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zakwalifikowane jako bardzo częste lub częste w analizowanej populacji.

Tabela 14. Częste działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych Tolutris wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	TEL	AML	HCTZ	TEL / HCTZ
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	hipomagnezemia	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	senność, zawroty głowy, ból głowy (szczególnie na początku leczenia)	-	zawroty głowy
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)	-	-	-
Zaburzenia serca	kołatanie serca	-	-	-
Zaburzenia naczyniowe	nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)	nudności	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	-	obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni i tkanki łącznej	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	obrzęk <sup>a</sup>	-	-
	-	zmęczenie, osłabienie	-	-

a) bardzo częste ( $\geq 1/10$ )

AML, amlodypina; HCTZ, hydrochlorotiazyd; TEL, telmisartan; TEL/HCTZ, telmisartan i hydrochlorotiazyd w jednej tabletkie

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu telmisartanu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

##### Posocznica

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.

**Śródmiąższowa choroba płuc**

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

**Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry**

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC.

**Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA**

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Tolutris przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA. W przypadku URPL, EMA nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

**Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO**

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii złożonej telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd. Na dzień 24.10.2024 r. zgłoszono 172 działania niepożądane. 98% zgłoszeń pochodziła z Azji. 53% działań odnotowano u kobiet a 44% u mężczyzn. Najwięcej (34%) zgłoszeń dotyczyło pacjentów z przedziału wiekowego 45-64 lat.

Poniżej przedstawiono najczęściej (>5%) raportowane działania niepożądane wg WHO.

**Tabela 15. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu wnioskowanej terapii złożonej wg WHO**

Działania niepożądane terapii złożonej T+A+HCTZ	Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<b>43 (22%)</b>
hiponatremia	27
hipokaliemia	7
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<b>42 (21%)</b>
obrzęk obwodowy	23
nieefektywność leku	6
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<b>36 (18%)</b>
zawroty głowy	19
ból głowy	5
<b>Zaburzenia układu trawiennego</b>	<b>16 (8%)</b>
niestrawność	5

T+A+HCTZ, telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 24.10.2024

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej preparatu Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd) w leczeniu samoistnego ciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd (TEL/HCT) oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę (AML), podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów Tolutris vs. terapia produktem złożonym telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktem zawierający amlodypinę (TEL/HCT + AML). Horyzont 28 dniowy, perspektywa NFZ oraz wspólna (NFZ + pacjenta).

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty stosowanych leków. Pozostałe koszty uznano za nieróżniące.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – analiza minimalizacji kosztów [zł]

Opakowanie Tolutris	Koszt TEL/HCT + AML	Koszt Tolutris	Różnica kosztów
<b>Perspektywa NFZ</b>			
5 mg + 80 mg + 12,5 mg	■	■	-4,43
10 mg + 80 mg + 12,5	■	■	-10,56
10 mg + 80 mg + 25 mg	■	■	-10,85
5 mg + 40 mg + 12,5 mg	■	■	-6,25
<b>Perspektywa wspólna</b>			
5 mg + 80 mg + 12,5 mg	■	■	-3,99
10 mg + 80 mg + 12,5	■	■	-10,49
10 mg + 80 mg + 25 mg	■	■	-10,61
5 mg + 40 mg + 12,5 mg	■	■	-6,99

Stosowanie leku Tolutris jest tańsze od terapii tymi samymi substancjami czynnymi w postaci refundowanych preparatów TEL/HCT + AML. Różnica kosztów z perspektywy NFZ wynosi od 4,43 do 10,85 zł w zależności od dawki, którą przyjmuje pacjent i stosowanego opakowania leku Tolutris. Ta sama różnica kosztów z perspektywy wspólnej wynosi od 3,99 do 10,61 zł.

Należy zwrócić uwagę, że przedstawione oszacowania zakładają utworzenie nowej grupy limitowej 45.1 obejmującej oprócz leku Tolutris aktualnie refundowane leki trójskładniowe zawierające walsartan + amlodypinę + hydrochlorotiazyd, tj. Valtricom i Dipperam HCT (uwagi analityków patrz 3.1.2.2 *Ocena analityków Agencji*). Po wezwaniu w ramach wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił scenariusz analizy wrażliwości zakładający refundację w ramach istniejącej grupy limitowej, co nie zmieniło wniosków z analizy, niezależnie od perspektywy.



### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca nie przedstawił badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Wnioskodawca przedstawił maksymalne ceny zbytu netto, przy których koszt terapii lekiem Tolutris nie jest wyższy od kosztu aktualnie refundowanych TEL/HCT + AML. Z uwagi na mechanizm grupy limitowej ceny takie można wyznaczyć jedynie z perspektywy wspólnej.

**Tabela 17. Ceny zbytu netto zgodne art. 13 ust. 3 UoR, perspektywa wspólna [zł]**

Opakowanie	Cena Tolutris
5 mg + 80 mg + 12,5 mg	■
10 mg + 80 mg + 12,5	■
10 mg + 80 mg + 25 mg	■
5 mg + 40 mg + 12,5 mg	■

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości obejmującą 7 scenariuszy dla analizy minimalizacji kosztów. Modelowano m.in. brak refundacji 65+ dla leku Tolutris, alternatywny koszt komparatora czy refundację w istniejącej grupie limitowej. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił 6 scenariuszy zmieniających użyteczności wykorzystane do modelowania QALY na potrzeby oszacowania CUR. W każdym scenariuszu jednak założono takie same wyniki QALY. Należy też zwrócić uwagę, że komparatorem w przedstawionych analizach jest każdorazowo TEL/HCT + AML.

Analiza wrażliwości z ograniczoną liczbą scenariuszy, co jednak można tłumaczyć przyjętą techniką analityczną.

W analizie minimalizacji kosztów do zmiany wnioskowania (na Tolutris droższy od TEL/HCT + AML) z perspektywy NFZ doszło w scenariuszach zakładających:

- średni ważony koszt za tabletkę wszystkich najtańszych preparatów TEL/HCT + AML w przypadku opakowania Tolutris 5 mg + 80 mg + 12,5 mg,
- najniższą cenę z obwieszczenia MZ w przypadku opakowania Tolutris 5 mg + 80 mg + 12,5 mg.

W tej samej analizie do zmiany wnioskowania (na Tolutris droższy od TEL/HCT + AML) z perspektywy wspólnej doszło natomiast w scenariuszach zakładających:

- średni ważony koszt za tabletkę wszystkich najtańszych preparatów TEL/HCT + AML w przypadku wszystkich opakowań oprócz 5 mg + 40 mg + 12,5 mg,
- najniższą cenę z obwieszczenia MZ w przypadku wszystkich opakowań leku Tolutris,

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że scenariusz zakładający refundację w ramach istniejącej grupy 45.0 nie zmienia wnioskowania z perspektywy NFZ i wspólnej, ponieważ podstawą limitu jest każdorazowo lek Dipperam HCT (walsartan + amlodypinę + hydrochlorotiazyd).

W analizie podstawowej koszty TEL/HCT + AML oszacowano w oparciu o średnią ważoną cenę za tabletkę w sprawozdaniu NFZ.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 28-dniowy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	Ze względu na długość horyzontu czasowego nie dyskontowano kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, założenia, wybór komparatora i struktura modelu prawidłowe.

Należy zwrócić uwagę, że przedstawione oszacowania zakładają utworzenie nowej grupy limitowej 45.1 obejmującej oprócz leku Tolutris aktualnie refundowane leki trójskładniowe zawierające walsartan + amlodypinę + hydrochlorotiazyd, tj. Valtricom i Dipperam HCT (uwagi analityków patrz 3.1.2.2 *Ocena analityków Agencji*). Po wezwaniu w ramach wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił scenariusz analizy wrażliwości zakładający refundację w ramach istniejącej grupy limitowej, co nie zmieniło wniosków z analizy, niezależnie od perspektywy.

Jako ograniczenia analizy wnioskodawca wskazuje brak badań bezpośrednio porównujących lek Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd) i TEL/HCT + AML, tj. te same substancje stosowane w postaci dwóch tabletek. Wnioskodawca nie modelował ewentualnej przewagi ze stosowania pojedynczej tabletki Tolutris.

Dodatkowo wnioskodawca wskazuje na niepewność dotyczącą utworzenia nowej grupy limitowej 45.1 oraz jaki lek będzie w takim przypadku stanowił podstawę limitu w grupach 45.0 i 45.1. W opinii analityków Agencji niepewność dotycząca utworzenia nowej grupy limitowej stanowi najważniejsze ograniczenie przedstawionych analiz, jednak nie wpływa na wnioskowanie z analizy ekonomicznej.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

### 5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych umożliwiających przeprowadzenie walidacji konwergencji. Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej ze względu na przyjętą technikę analityczną.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd) stosowanego w leczeniu samoistnego ciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

Model analizy wpływu na budżet oparto na założeniach i modelu analizy minimalizacji kosztów. W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Przedstawiono również analizę dopłat pacjentów.

W analizie uwzględniono refundację wnioskowanych prezentacji preparatu Tolutris w ramach nowej grupy limitowej. W ramach analizy wrażliwości przyjęto scenariusz, zakładający refundacje Tolutrisu, w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Liczebność populacji oszacowano na podstawie prognoz dotyczących refundacji preparatów złożonych TEL/HCT i preparatów AML (prognoza sprzedaży na podstawie danych NFZ za luty 2023 r. – styczeń 2024 r.) oraz [REDACTED]

##### Przejęcie rynku

Założono, że w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, populacja osób przyjmująca Tolutris będzie taka sama jak preparatu Valtricom w pierwszym i drugim roku po wprowadzeniu go na listę refundacyjną (wrzesień 2020 r. – sierpień 2022 r.). Valtricom i Dipperam HCT to aktualnie jedyne refundowane trójskładnikowe produkty lecznicze zawierające – amlodypinę + walsartan + hydrochlorotiazyd).

##### Koszty

W analizie uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Pozostałe kategorie kosztów (tj. koszt podania leczenia, koszt monitorowania leczenia, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych), nie różnicują ocenianych technologii.

### 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 19. Liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Minimalny	363 395 205	363 653 977
Prawdopodobny	365 555 559	366 326 759
Maksymalny	367 715 945	368 999 554
<b>Scenariusz nowy</b>		
Minimalny	372 359 545	371 816 691
Prawdopodobny	374 487 602	374 374 889
Maksymalny	376 615 689	376 933 100
<b>Koszty leku Tolutris</b>		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Minimalny	8 964 341	8 162 714
Prawdopodobny	<b>8 932 042</b>	<b>8 048 130</b>
Maksymalny	8 899 744	7 933 546

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Tolutris, w ramach nowej grupy limitowej spowoduje wzrost wydatków NFZ o 8,9 mln zł w I roku i o 8,0 mln zł w II roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tolutris wynosi

Uzyskane koszty inkrementalne wynikają z usunięcia leków trójskładnikowych z grupy limitowej 45.0., w wyniku czego ulegnie zmianie podstawa limitu i struktura wydatków NFZ dla preparatów z grupy limitowej 45.0.

### Analiza dopłat pacjenta

Wnioskodawca dodatkowo przeprowadził analizę dopłat pacjenta do 1 opakowania wnioskowanego leku (28 dni terapii), zgodnie z którą refundacja leku Tolutris wpłynie na zmiany wysokości dopłat pacjentów od , w zależności od prezentacji leku.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca zakłada utworzenie nowej grupy limitowej, natomiast w grupie limitowej 45.0 są dostępne inne trójskładnikowe produkty.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W analizach uwzględniono tylko 2 scenariusze analizy wrażliwości.

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

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Należy zwrócić uwagę, że przedstawione oszacowania zakładają utworzenie nowej grupy limitowej 45.1 obejmującej oprócz leku Tolutris aktualnie refundowane leki trójskładniowe zawierające walsartan + amlodypinę + hydrochlorotiazyd, tj. Valtricom i Dipperam HCT (uwagi analityków patrz 3.1.2.2 *Ocena analityków Agencji*). Po wezwaniu w ramach wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił scenariusz analizy wrażliwości zakładający refundację w ramach istniejącej grupy limitowej. W opinii analityków Agencji niepewność dotycząca utworzenia nowej grupy limitowej stanowi najważniejsze ograniczenie przedstawionych analiz.

Analitycy Agencji zwracają ponadto uwagę, że modelowanie kosztów w grupie 45.0 opiera się na sumie kosztów ze sprawozdania NFZ, która następnie zostaje przemnożona przez stosunek perspektywy NFZ w obecnej i nowej grupie 45.0. Podejście takie stanowi uproszczenie.

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz.

#### Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- W analizie wykorzystano prognozy dotyczące refundacji preparatów złożonych TEL/HCT i preparatów AML (prognoza sprzedaży na podstawie danych NFZ za luty 2023 r. – styczeń 2024 r.)  
Mimo, że dane te wydają się w sposób wystarczająco precyzyjny określać liczebność populacji docelowej, to mogą być one naznaczone błędem. Rynki poszczególnych preparatów mogą ulec zmianie na przestrzeni kolejnych lat.
- Niepewności dotyczące liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. W analizie założono, że liczebność populacji będzie taka sama jak w przypadku preparatu Valtricom w pierwszym i drugim roku po wprowadzeniu go na listę refundacyjną (wrzesień 2020 r. – sierpień 2022 r.) – niepewność tę testowano w wariancie minimalnym i maksymalnym analizy.
- Niepewność dotyczącą wpisania leku na listę 65+. W analizie założono, że preparat Tolutris zostanie wpisany na listę 65+. Wynika to z faktu, że wszystkie refundowane preparaty amlodypiny, telmisartanu, telmisartanu/hydrochlorotiazidu oraz telmisartanu/amlodypiny znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. Również trójskładnikowy preparat Valtricom (amlodipinum + valsartanum + hydrochlorothiazidum) znajduje się na tej liście. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant, w którym Tolutris nie zostaje wpisany na listę 65+.
- Niepewność dotyczącą odsetka pacjentów 65+. Odsetek pacjentów 65+ został wyliczony na podstawie raportu NFZ (w latach 2013-2020) [Nadciśnienie tętnicze NFZ]. W raporcie tym raportowane są dane na temat liczby osób realizujących recepty na refundowane leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym. Dzięki sposobowi raportowania danych możliwe jest wyodrębnienie również danych dla poszczególnych grup wiekowych, w tym 65+. Na tej podstawie określono odsetek pacjentów 65+ wśród wszystkich realizujących recepty na refundowane leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym. Mimo, że dane te w sposób precyzyjny określają odsetek pacjentów 65+ to mogą być naznaczone błędem, ze względu na ich nieaktualność.
- Niepewność dotyczącą utworzenia nowej grupy limitowej. W analizie założono, że preparat Tolutris zostanie refundowanych w ramach nowej grupy limitowej. Jednak inne trójskładnikowe preparaty - Valtricom oraz Dipperamem HCT (amlodipinum + valsartanum + hydrochlorothiazidum) znajdują się w grupie limitowej 45.0 Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone.
- Niepewność dotyczącą podstawy limitu w nowo powstałej grupie oraz w grupie limitowej 45.0 Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone. W analizie założono, że podstawą limitu w nowo utworzonej grupie limitowej będzie preparat Dipperam HCT (kod GTIN 07613421033330) – preparat, który obecnie stanowi podstawę limitu w grupie 45.0, natomiast w grupie 45.0 jako podstawę limitu zastosowano preparat Avasart Plus (kod GTIN 05909991342838), który stanowił podstawę limitu w grupie 45.0 przed Dipperamem HCT.

Analitycy zgadzają się z ograniczeniami wnioskodawcy.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant, w którym Tolutris zostaje zrefundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 oraz wariant, w którym Tolutris nie zostaje wpisany na listę 65+.

- włączenie leku do istniejącej grupy limitowej 45.0**

Całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą 365,0 mln zł i 364,9 mln zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii wyniosą [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 wiązać się będzie z redukcją wydatków płatnika o 564 tys. zł i 1,4 mln zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Refundacja leku w ramach istniejącej grupy [redacted]

**Tabela 22. Analiza wrażliwości – scenariusz uwzględniający refundację leku Tolutris w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 [zł]**

Wariant	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Minimalny	363 395 205	363 653 977
Prawdopodobny	365 555 559	366 326 759
Maksymalny	367 715 945	368 999 554
<b>Scenariusz nowy</b>		
Minimalny	362 860 280	362 362 340
Prawdopodobny	364 961 199	364 891 607
Maksymalny	367 062 148	367 420 887
<b>Koszty leku Tolutris</b>		
Minimalny	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Minimalny	-534 925	-1 291 637
Prawdopodobny	-594 361	-1 435 152
Maksymalny	-653 797	-1 578 667

- brak uwzględnienia leku na liście 65+**

Całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą 373,5 mln zł i 371,9 mln zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii wyniosą [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika o 7,9 mln zł i 5,6 mln zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dodatkowo, refundacja przyczyni się do wzrostu wysokości dopłat pacjentów [redacted], w zależności od prezentacji leku.



### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że modelowanie kosztów w grupie 45.0 opiera się na sumie kosztów ze sprawozdania NFZ, która następnie zostaje przemnożona przez stosunek średnich ważonych cen za tabletkę w obecnej i nowej grupie 45.0, z perspektywy NFZ. Konstrukcja modelu utrudnia zatem oszacowanie wpływu na budżet z perspektywy wspólnej. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentów). Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 „analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz – w przypadku współpłacenia – z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów” (s. 46).

Przedstawienie perspektywy wspólnej analizy wpływu na budżet wydaje się kluczowe w kontekście najważniejszego ograniczenia analiz wnioskodawcy, tj. kwalifikacji leku Tolutris do nowej grupy limitowej 45.1 lub istniejącej 45.0.

## 7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tolutris [telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd (T+A+HCTZ)] w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 15.10.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Tolutris”, „telmisartan”, „amlodypina”, „amlotipine”, „hydrochlorotiazyd”, „hydrochlorothiazide”.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji, które dotyczyły preparatu złożonego T+A+HCTZ.

## 8. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 23. Warunki finansowania leku Tolutris w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	NIE	■	■	■
Belgia	NIE	■	■	■
Bulgaria	NIE	■	■	■
Chorwacja	NIE	■	■	■
Cypr	NIE	■	■	■
Czechy	NIE	■	■	■
Dania	NIE	■	■	■
Estonia	NIE	■	■	■
Finlandia	NIE	■	■	■
Francja	NIE	■	■	■
Grecja	NIE	■	■	■
Hiszpania	NIE	■	■	■
Holandia	NIE	■	■	■
Irlandia	NIE	■	■	■
Islandia	NIE	■	■	■
Liechtenstein	NIE	■	■	■
Litwa	NIE	■	■	■
Luksemburg	NIE	■	■	■
Łotwa	TAK	■	■	■
Malta	NIE	■	■	■
Niemcy	NIE	■	■	■
Norwegia	NIE	■	■	■
Portugalia	TAK	■	■	■
Rumunia	NIE	■	■	■
Słowacja	NIE	■	■	■
Słowenia	NIE	■	■	■
Szwajcaria	NIE	■	■	■
Szwecja	NIE	■	■	■
Węgry	NIE	■	■	■
Włochy	NIE	■	■	■

ND, nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Tolutris w ocenianym wskazaniu refundacyjnym jest dostępny w obrocie i finansowany w 2 krajach UE i EFTA (tj. w Łotwie i Portugalii).

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.08.2024 r., znak PLR.4500.3010.2024.3.DŻY, PLR.4500.3011.2024.3.DŻY, PLR.4500.3012.2024.3.DŻY, PLR.4500.3013.2024.3.DŻY (data wpływu do AOTMiT 20.09.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych

- Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, 28 tabl., GTIN: 03838989764234
- Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 80 mg + 5 mg + 12,5 mg, 28 tabl., GTIN: 03838989764319
- Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 80 mg + 10 mg + 12,5 mg, 28 tabl., GTIN: 03838989764241
- Tolutris (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd), tab. 80 mg + 10 mg + 25 mg, 28 tabl., GTIN: 03838989764289

we wskazaniu leczenia samoistnego nadciśnienia tętniczego.

### Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla wnioskowanej technologii jest leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu telmisartanu (TEL), amlodypiny (AML) i hydrochlorotiazidu (HCTZ) w 2 oddzielnych tabletkach (z których jedna zawiera dwie substancje czynne TEL/HCTZ, a druga substancję czynną – AML).

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie preparatu złożonego T + A + HCTZ w jednej tabletkie (technologii wnioskowanej) i wybranego komparatora tj. terapii skojarzonej w dwóch tabletkach TEL/HCTZ z AML. Mając na uwadze powyższe i biorąc pod uwagę wytyczne EMA 2016, istotne jest wykazanie, iż składniki wchodzące w skład preparatu złożonego nie oddziałują na siebie i są biorównoważne do substancji podawanych w oddzielnych tabletkach.

Wnioskodawca przedstawił kluczowe wyniki w zakresie oceny biorównoważności ww. preparatów na podstawie badań randomizowanych, skrzyżowanych Furihata 2016 [REDACTED]

#### Ocena biorównoważności

Zarówno w badaniu Furihata 2016, [REDACTED] 90% przedział ufności (CI) oszacowany dla parametrów farmakokinetycznych celem oceny biorównoważności porównywanych terapii, tj.  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-tz}/AUC_{0-t}$  i  $AUC_{0-infinity}$  mieścił się w dopuszczalnym przez EMA zakresie 80-125%. Wnioskowany preparat 3-składnikowy w postaci jednej tabletki (T + A + HCTZ) jest zatem biorównoważny względem terapii za pomocą trzech substancji podawanych osobno, tj. w trzech lub dwóch oddzielnych tabletkach.

#### Bezpieczeństwo

W [REDACTED] wnioskowana technologia charakteryzowała się dobrym profilem bezpieczeństwa (zbliżonym do terapii w osobnych tabletkach) a żadne z raportowanych zdarzeń niepożądanych (AEs) nie miało charakteru zdarzenia poważnego. Nie odnotowano również zgonów w ww. badaniach. Wśród najczęściej występujących AEs odnotowywano ból głowy i hipotonię ortostatyczną.

Z kolei, zgodnie z bazą WHO, wśród najczęstszych działań niepożądanych (>5%) wnioskowanej terapii raportowano działania w kategorii zaburzenia metabolizmu i odżywiania (ok. 22%; głównie hiponatremia, hipokaliemia), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ok. 21%; głównie obrzęk obwodowy i nieefektywność leku), zaburzenia układu nerwowego (ok. 18%; zawroty i bóle głowy) oraz zaburzenia układu trawiennego (ok. 8%; głównie niestrawność).

#### Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowych informacji wnioskodawca przedstawił również dane dot. porównania wnioskowanej technologii z innymi terapiami stosowanymi w NT, jak również badania jednoramienne oraz jedno badanie efektywności praktycznej (RWE) podkreślające skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii

(Abhichandani 2014, Balraj 2015, Gorain 2013, Hiremath 2018, Lee 2017, Maladkar 2012 i RWE NCT03021265). Ww. badania podkreślały korzystny profil wnioskowanej interwencji w postaci preparatu złożonego w jednej tabletkie wskazując również dobrą tolerancję leczenia wśród pacjentów z NT i niski odsetek działań niepożądanych w perspektywie długoterminowej (ok. 5% w badaniu RWE). Trzeba mieć jednak na uwadze, że ww. badania dotyczą głównie populacji azjatyckiej oraz często szerszego wskazania niż wnioskowane.

### Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Odnaleziono 9 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego (NT) dorosłych, w tym 2 rekomendacje polskie (PTNT 2019, Wytyczne KK 2023), 3 europejskie (ESH 2024, ESC 2024, NICE 2019-2023), 2 dokumenty o charakterze globalnym (WHO 2022, ISH 2020) oraz po 1 dokumencie wytycznych amerykańskich (HC 2020-2022 – Kanada i ACC/AHA 2017 – USA).

Zarówno wytyczne krajowe, jak i zagraniczne, rekomendują w ramach leczenia NT, pięć głównych grup leków, tj. inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACE-I), sartany – inhibitory receptora angiotensyny AT1 (ARB), tiazydowe lub tiazydopodobne leki moczopędne (diuretyki T/TL),  $\beta$ -adrenolityki i blokery kanałów wapniowych (antagoniści wapnia). Zgodnie z wytycznymi preferowane są preparaty złożone w postaci jednej tabletki, najlepiej dawkowane raz dziennie. W zakresie rozpoczynania leczenia NT w populacji ogólnej zalecane są przede wszystkim leki dwuskładnikowe, głównie ACE-I lub ARB w połączeniu z blokerami kanału wapniowego lub diuretykami T/TL. W przypadku kolejnego kroku w terapii NT rekomendowane są głównie leki trójskładnikowe, tj. ACE-I lub ARB w połączeniu z blokerami kanału wapniowego oraz diuretykami T/TL.

### Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów Tolutris vs. terapia produktem złożonym telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktem zawierający amlodypinę (TEL/HCT + AML). Horyzont 28 dniowy, perspektywa NFZ oraz wspólna (NFZ + pacjenta). W analizie uwzględniono wyłącznie koszty stosowanych leków. Pozostałe koszty uznano za nieróżniące.

Stosowanie leku Tolutris jest tańsze od terapii tymi samymi substancjami czynnymi w postaci refundowanych preparatów TEL/HCT + AML. Różnica kosztów z perspektywy NFZ wynosi od 4,43 do 10,85 zł w zależności od dawki, którą przyjmuje pacjent i stosowanego opakowania leku Tolutris. Ta sama różnica kosztów z perspektywy wspólnej wynosi od 3,99 do 10,61 zł.

Należy zwrócić uwagę, że przedstawione oszacowania zakładają utworzenie nowej grupy limitowej 45.1 obejmującej oprócz leku Tolutris aktualnie refundowane leki trójskładnikowe zawierające walsartan + amlodypinę + hydrochlorotiazyd, tj. Valtricom i Dipperam HCT (uwagi analityków patrz 3.1.2.2 Ocena analityków Agencji). Po wezwaniu w ramach wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił scenariusz analizy wrażliwości zakładający refundację w ramach istniejącej grupy limitowej, co nie zmieniło wniosków z analizy, niezależnie od perspektywy. W opinii analityków Agencji niepewność dotycząca utworzenia nowej grupy limitowej stanowi najważniejsze ograniczenie przedstawionych analiz, jednak nie wpływa na wnioskowanie z analizy ekonomicznej.

Wnioskodawca nie przedstawił badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Tolutris stosowanego w leczeniu samoistnego ciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją leku Tolutris, w ramach nowej grupy limitowej spowoduje wzrost wydatków NFZ o 8,9 mln zł w I roku i o 8,0 mln zł w II roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tolutris wynosi [redacted]

Uzyskane koszty inkrementalne wynikają z usunięcia leków trójskładnikowych z grupy limitowej 45.0., w wyniku czego ulegnie zmianie podstawa limitu i struktura wydatków NFZ dla preparatów z grupy limitowej 45.0.

Wnioskodawca dodatkowo przeprowadził analizę dopłat pacjenta do 1 opakowania wnioskowanego leku (28 dni terapii), zgodnie z którą refundacja leku Tolutris wpłynie na zmiany wysokości dopłat pacjentów od [redacted], w zależności od prezentacji leku.

Analiza wrażliwości wskazuje, że pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 wiązać się będzie z redukcją wydatków płatnika o 564 tys. zł i 1,4 mln zł odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dodatkowo, refundacja przyczyni się do wzrostu wysokości dopłat pacjentów [REDACTED], w zależności od prezentacji leku.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji, które dotyczyły wnioskowanej technologii, tj. preparatu złożonego T+A+HCTZ.

## **10. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wymaganiami minimalnymi.

## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentów). Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 „analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz – w przypadku współpłacenia – z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów” (s. 46).

Przedstawienie perspektywy wspólnej analizy wpływu na budżet wydaje się kluczowe w kontekście najważniejszego ograniczenia analiz wnioskodawcy, tj. kwalifikacji leku Tolutris do nowej grupy limitowej 45.1 lub istniejącej 45.0.



## 12. Źródła

### Badania pierwotne

- Furihata K, Nakamichi N, Seki T, Tadayasu Y, Kuroki D, Nishimura S, Anzai T, Higaki J. Bioequivalence and food effect studies of a fixed-dose triple combination of telmisarta 80 mg, amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 12.5 mg in Japanese healthy volunteers. *Japanese Pharmacology and Therapeutics* (2016) 44:5 (689-702). Date of Publication: 2016. <https://www.lifescience.co.jp/yk/yk16/may/ab3.html> [dostęp 13.11.2024]
- Furihata 2016** NCT02121535. Bioequivalence Study of Telmisartan Between T80/A5/H12.5 mg FDC Tablet and T80/A5 mg Tab and H12.5 mg Tab Concomitant Use. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02121535?tab=results> [dostęp 13.11.2024]
- NCT02129192. Bioequivalence Study of Telmisartan Between Telmisartan 80 mg/Amlodipine 5 mg/Hydrochlorothiazide 12.5 mg (T80/A5/H12.5 mg) Fixed-dose Combination (FDC) Tablet and T80/H12.5 mg Tab and A5 mg (Encap A2.5 mg Tab x2) Concomitant Use. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02129192?term=NCT02129192&rank=1&tab=results> [dostęp 13.11.2024]
- Abhichandani 2014** V. Abhichandani, A. Faruqui. Evaluation of triple drug combination (telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide) in the management of hypertension. *Pacific Journal of Medical Sciences* Vol. 12, No. 2, April 2014.
- Balraj 2015** Balraj MS, Faruqui AA. Efficacy and safety of triple drug fixed-dose combination of telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide in the management of hypertension. *Int J Res Med Sci.* 2015 Aug;3(8):1858-1862
- Gorain 2013** Gorain B, Choudhury H, Halder D, Sarkar AK, Sarkar P, Biswas E, Ghosh B, Pal TK. A comparative pharmacokinetic study of a fixed dose combination for essential hypertensive patients: a randomized crossover study in healthy human volunteers. *Drug Res (Stuttg).* 2013 Apr;63(4):177-84.
- Hiremath 2018** Hiremath JS, Chokalingam K, Mathan G, Reddy PNC, Sharma A, Dhawan S, Toppo A. A Randomized, Double-blinded, Controlled, Multicentre Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telmisartan /Amlodipine/Hydrochlorothiazide Compared to Telmisartan/Hydrochlorothiazide in Patients with Essential Hypertension. *J Assoc Physicians India.* 2018 Dec;66(12):11-12. PMID: 31313548.
- Lee 2017** Sang Young Lee, Kkot Nim Kang, Jae Hoon Kang, Kyu Ho Jeong, Sang. Pharmacokinetics of a telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide fixed-dose combination: A replicate crossover study in healthy Korean male subjects.
- Maladkar 2012** Maladkar M , Verma V, Narsikar K, Walinjkar R, Patil W, Saggi N, Kulkarni S. Triple drug combination of telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension. *Open Journal of Internal Medicine* 2012, 2, 67-71. doi: 10.4236/ojim.2012.22014
- NCT03021265** Clinicaltrials.gov: NCT03021265. Boehringer Ingelheim. 2020. Micatrio® Combination Tablets, telmisartan 80 milligram (mg)/amlodipine 5 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg. To Evaluate Real-world Safety, Effectiveness and Appropriate Use of Micatrio® Combination Tablets Treatment in Patients With Hypertension.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACC/AHA 2017** Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71:e13–e115.
- EMA 2016** European Medicines Agency. 2016. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. Chapter 9.2.3 Substitution therapy; p. 17. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-hypertension-scientific-guideline> [dostęp 14.11.2024]
- ESC 2024** McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, Daskalopoulou SS, Ferro CJ, Gerdtts E, Hanssen H, Harris J, Lauder L, McManus RJ, Molloy GJ, Rahimi K, Regitz-Zagrosek V, Rossi GP, Sandset EC, Scheenaerts B, Staessen JA, Uchmanowicz I, Volterrani M, Touyz RM; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024 Oct 7;45(38):3912-4018.
- ESH 2024** Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muesan ML, Tsioufis K, de Pinho RM, Alбини FL, Boivin JM, Doumas M, Nemcsik J, Rodilla E, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Agnelli G, Benetos A, Hitij JB, Cífková R, Cornelissen V, Danser AHJ, Delles C, Huelgas RG, Járαι Z, Palatini P, Pathak A, Persu A, Polonia J, Sarafidis P, Stergiou G, Thomopoulos C, Wanner C, Weber T, Williams B, Kjeldsen SE, Mancia G. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur J Intern Med.* 2024 Aug;126:1-15. <https://www.eshonline.org/spotlights/2024-esh-clinical-practice-guidelines/> [dostęp 15.10.2024]

<b>HC 2020-2022</b>	Rabi, D. M., McBrien, K. A., Sapir-Pichhadze, R., Nakhla, M., et al. 2020. Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. Canadian Journal of Cardiology, 36(5), 596-624.
<b>ISH 2020</b>	Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. Hypertension, 75(6), 1334-1357.
<b>NICE 2019-2023</b>	NICE guideline. NG136. Hypertension in adults: diagnosis and management. Published: 28 August 2019. Last updated: 21 November 2023. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ng136">www.nice.org.uk/guidance/ng136</a> [dostęp 15.10.2024]
<b>PTNT 2019</b>	Tykarski, A., Filipiak, K. J., Januszewicz, A., Litwin, M., Narkiewicz, K., Prejbisz, A., et al. 2019. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce, 5(1), 1-86.
<b>WHO 2022</b>	World Health Organization 2022. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults: summary.
<b>Wytyczne KK 2023</b>	Mastalerz-Migas A, Hryniewiecki T, Januszewicz A. Wytyczne konsultantów krajowych w dziedzinie medycyny rodzinnej, hipertensjologii i kardiologii dotyczące opieki nad pacjentem z nadciśnieniem tętniczym w podstawowej opiece zdrowotnej, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 08.02.2023 r. <a href="https://koordynowana.nfz.gov.pl/wp-content/uploads/2023/02/Wytyczne-konsultantow-krajowych-nadcisnienie-tetnicze-08.02.23....pdf">https://koordynowana.nfz.gov.pl/wp-content/uploads/2023/02/Wytyczne-konsultantow-krajowych-nadcisnienie-tetnicze-08.02.23....pdf</a> [dostęp 16.10.2024]

#### Pozostałe publikacje

<b>Interna Szczeklika 2024</b>	Januszewicz, A., Prejbisz, A., Dobrowolski, P., Leśniak, W. Nadciśnienie tętnicze pierwotne. Interna Szczeklika – Mały Podręcznik. Portal Medycyna Praktyczna. <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.20.1">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.20.1</a> . [dostęp 15.10.2024]
<b>NFZ 2020</b>	NFZ raport o zdrowiu: Nadciśnienie tętnicze. Raport interaktywny. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-nfz-nadcisnienie-tetnicze,7352.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-nfz-nadcisnienie-tetnicze,7352.html</a> [dostęp 15.10.2024]
<b>Raport AOTMiT nr OT.422.1.28.2 023</b>	AOTMiT. OT.422.1.28.2023. Wybrane produkty złożone we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w ChPL. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/RPT/OT.422.1.28.2023_off_nadcisnienie_raport_BIP_2318_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/RPT/OT.422.1.28.2023_off_nadcisnienie_raport_BIP_2318_REOPTR.pdf</a> [dostęp 15.10.2024]

## 13. Załączniki

### 13.1. Zestawienie produktów leczniczych refundowanych w przedmiotowym wskazaniu

Tabela 24. Produkty lecznicze i substancje czynne refundowane w przedmiotowym wskazaniu (Obwieszczenie MZ z dnia 18.09.2024)

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
<b>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań</b>							
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Actelsar HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991056247	22,40	24,19	25,64	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Actelsar HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991056773	22,40	24,19	25,64	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	MicardisPlus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909991020026	29,03	31,35	33,23	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	MicardisPlus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909990653027	29,70	32,08	34,00	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Polsart Plus, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991079451	11,48	12,40	13,14	10,70
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Polsart Plus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991079598	22,96	24,80	26,29	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Polsart Plus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991079703	22,96	24,80	26,29	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991388157	8,80	9,50	10,08	10,70
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991388188	17,60	19,01	20,15	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991388218	17,60	19,01	20,15	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Telmisartan HCT EGIS, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991073732	11,10	11,99	12,71	10,70
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Telmisartan HCT EGIS, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991073848	22,40	24,19	25,64	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Telmisartan HCT EGIS, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991073909	22,40	24,19	25,64	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Telmix Plus, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991417932	9,65	10,42	11,05	10,70
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Telmix Plus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991417963	19,30	20,84	22,10	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Telmix Plus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991418007	19,30	20,84	22,10	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Telmizek HCT, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991082338	12,50	13,50	14,31	10,70
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Telmizek HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991082529	25,00	27,00	28,62	21,40

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Telmizek HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991082598	25,00	27,00	28,62	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991095994	10,55	11,39	12,07	10,70
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991096007	21,10	22,79	24,16	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991096038	21,10	22,79	24,16	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991096045	42,20	45,58	48,31	42,80
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991096069	21,10	22,79	24,16	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991096076	42,20	45,58	48,31	42,80
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991045180	10,84	11,71	12,41	10,70
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991045203	21,67	23,40	24,81	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	84 szt.	05909991045265	35,41	38,24	40,53	32,10
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991045692	21,67	23,40	24,81	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991045722	43,34	46,81	49,62	42,80
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	84 szt.	05909991045746	70,81	76,47	81,06	64,20
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tolucombi, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991045807	21,67	23,40	24,81	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tolucombi, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991045852	43,34	46,81	49,62	42,80
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Tolucombi, tabl., 80+25 mg	84 szt.	05909991045876	70,81	76,47	81,06	64,20
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 40+12,5 mg	28 szt.	05909991081874	7,97	8,61	9,15	10,70
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 40+12,5 mg	56 szt.	05909991081898	15,94	17,22	18,25	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+12,5 mg	28 szt.	05909991081942	15,94	17,22	18,25	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+12,5 mg	56 szt.	05909991081966	31,89	34,44	36,50	42,80
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+25 mg	28 szt.	05909991082062	15,94	17,22	18,25	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+25 mg	56 szt.	05909991082086	31,89	34,44	36,50	42,80
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991226381	11,25	12,15	12,88	10,70
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991330040	16,48	17,80	18,87	21,40

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991226398	22,50	24,30	25,76	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991330057	32,96	35,60	37,74	42,80
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991226404	22,50	24,30	25,76	21,40
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991330064	32,96	35,60	37,74	42,80
Amlodipini besilas	ApoAmlo, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991322885	5,50	5,94	6,48	11,03
Amlodipini besilas	ApoAmlo, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991322816	2,80	3,02	3,56	6,15
Amlodipinum	Adipine, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990642267	7,90	8,53	9,07	13,62
Amlodipinum	Adipine, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990642311	4,70	5,08	5,62	8,21
Amlodipinum	Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991099022	9,04	9,76	10,35	14,90
Amlodipinum	Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	05909991067540	15,60	16,85	17,86	25,04
Amlodipinum	Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991098926	4,54	4,90	5,44	8,03
Amlodipinum	Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991067533	7,80	8,42	8,96	13,51
Amlodipinum	Aldan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991008734	9,90	10,69	11,33	15,88
Amlodipinum	Aldan, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991008635	5,10	5,51	6,05	8,64
Amlodipinum	Alneta, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991068073	9,90	10,69	11,33	15,88
Amlodipinum	Alneta, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991067977	4,95	5,35	5,89	8,48
Amlodipinum	Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990800551	6,14	6,63	7,17	11,72
Amlodipinum	Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990800469	3,45	3,73	4,27	6,86
Amlodipinum	Amlomyl, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990842698	6,40	6,91	7,45	12,00
Amlodipinum	Amlomyl, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990842476	3,60	3,89	4,43	7,02
Amlodipinum	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991478148	8,85	9,56	10,13	14,68
Amlodipinum	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991511449	8,85	9,56	10,13	14,68
Amlodipinum	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991464462	8,90	9,61	10,18	14,73
Amlodipinum	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990048977	11,35	12,26	12,99	17,33
Amlodipinum	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990048939	5,65	6,10	6,64	8,67

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Amlodipinum	Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990799817	13,73	14,83	15,71	17,33
Amlodipinum	Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990799718	9,78	10,56	11,20	8,67
Amlodipinum	Cardilopin, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990907519	9,00	9,72	10,30	14,85
Amlodipinum	Cardilopin, tabl., 2.5 mg	30 szt.	05909990907311	3,80	4,10	4,64	4,33
Amlodipinum	Cardilopin, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990907410	4,50	4,86	5,40	7,99
Amlodipinum	Normodipine, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990993116	7,86	8,49	9,03	13,58
Amlodipinum	Normodipine, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990993017	3,90	4,21	4,75	7,34
Amlodipinum	Tenox, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990963119	9,90	10,69	11,33	15,88
Amlodipinum	Tenox, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990963010	4,95	5,35	5,89	8,48
Amlodipinum	Tenox, tabl., 5 mg	90 szt.	05909990421824	14,85	16,04	17,00	23,14
Amlodipinum	Vilpin, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991042912	9,70	10,48	11,10	15,65
Amlodipinum	Vilpin, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990621217	4,75	5,13	5,67	8,26