



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum
we wskazaniu pozarejestacyjnym:
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 Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.422.1.6.2025

Data ukończenia: 8 maja 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Centrum e-Zdrowie) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 r., poz. 1233).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACE-i	inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>)
ARB	bloker receptora angiotensyny II (ang. <i>angiotensin-receptor blocker</i>)
BP	ciśnienie krwi (ang. <i>blood pressure</i>)
CCB	antagoniści wapnia
CEZ	Centrum e-Zdrowie
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i>)
CT	Ciśnienie tętnicze
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDC	produkty wieloskładnikowe jednotabletkowe (ang. <i>fixed dose combination</i>)
FEC	terapia skojarzona wielotabletkowa (ang. <i>free equivalent combination</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
IKA	Inhibitory konwertazy angiotensyny
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r., poz. 2301)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NT	Nadciśnienie tętnicze
PO	Poziom odpłatności
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SPC	produkty wieloskładnikowe jednotabletkowe (ang. <i>single pill combination</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	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.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	9
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
4. Interwencje ocenianie i alternatywne technologie medyczne	14
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	14
4.2. Alternatywne technologie medyczne.....	14
5. Opinie ekspertów klinicznych	15
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	19
7. Wskazanie dowodów naukowych	24
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	24
7.2. Opis badań włączonych do analizy	24
7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	25
7.3.1. Wyniki analizy skuteczności	25
7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	28
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	32
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	32
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	33
9. Kluczowe informacje i wnioski	39
10. Źródła.....	42
11. Załączniki.....	43
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	43
11.2. Produkty złożone refundowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego	45

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego</i>	2025-03-30 PLR2.4504.354.2025.DG
---	-------------------------------------

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum

we wskazaniu:

- nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna:

- Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum;

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):
Nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.) oraz art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, pismem z dnia 30.03.2025 r. znak PLR2.4504.354.2025.DG (data wpływu do AOTMiT: 30.03.2025 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum;

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL.

Aktualnie zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. w Polsce finansowane są 4 produkty lecznicze zawierające ww. skojarzenie:

- Tolutris, tabl., 40 + 5 + 12,5 mg, 28 tabl., GINT 03838989764234;
- Tolutris, tabl., 80 + 10 + 12,5 mg, 28 tabl., GINT 03838989764241;
- Tolutris, tabl., 80 + 10 + 25 mg, 28 tabl., GINT 03838989764289;
- Tolutris, tabl., 80 + 5 + 12,5 mg, 28 tabl., GINT 03838989764319.

Produkty te zostały objęte refundacją od dnia 1 kwietnia 2025 r. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Zostały dołączone do grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone z poziomem odpłatności 30%. Wraz z objęciem refundacją ww. produkty lecznicze zostały ujęte w wykazie D2 i tym samym są dostępne bezpłatnie dla osób, które ukończyły 65. rok życia, podobnie jak inne refundowane produkty złożone z ww. grupy limitowej.

Wskazanie zarejestrowane tych produktów złożonych obejmuje terapię zastępczą 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.

Celem niniejszego zlecenia jest zatem ocena stosowania produktów złożonych zawierających w składzie telmisartan, amlodypinę (w postaci amlodypiny bezylanu) i hydrochlorotiazidu w leczeniu nadciśnienia tętniczego bez uprzedniego stosowania składników złożenia w osobnych produktach, co wykracza poza zapisy rejestracyjne tych leków refundowanego w Polsce.

Tolutris (Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum) jest kolejnym refundowanym produktem złożonym zawierających 3 substancje: antagonistę angiotensyny II (sartan), amlodypinę i hydrochlorotiazyd. Obecnie refundowane są również produkty Valtricom oraz Dipperam HCT będące połączeniem walsartanu z amlodypiną i hydrochlorotiazylem. które od 01.07.2023 r. - na podstawie pozytywnej opinii Rady Przejrzystości¹ - refundowane są również w nadciśnieniu tętniczym u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL.

Na potrzeby raportu przeanalizowano również wskazania rejestracyjne ogółem leków złożonych dopuszczonych do leczenia nadciśnienia tętniczego przez Europejską Agencję Leków EMA.

¹ Opinia Rady Przejrzystości nr 77/2023 z dnia 8 maja 2023 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne amlodipinum + valsartanum + hydrochlorothiazidum w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/ORP/U_18_127_08052023_o_77_amlodipinum+2_off_label.pdf

Wytyczne EMA dotyczące produktów złożonych

W roku 2017 EMA opublikowała wytyczne dotyczące dowodów klinicznych dla leków złożonych (ang. *fixed combination medicinal products*, FDC), które w przyszłości miałyby trafić na rynek europejski². Przedstawiono konieczne do spełnienia trzy podstawowe wymagania:

1. Farmakologiczne i medyczne uzasadnienie dla danego skojarzenia.
2. Przedstawienie dowodów naukowych wskazujących na:
 - a. istotny wpływ wszystkich składników na oczekiwany efekt terapeutyczny (skuteczność kliniczna i/lub bezpieczeństwo);
 - b. pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla skojarzenia we wskazaniu docelowym.
3. W przypadku dowodów dotyczących pojedynczych składników stosowanych równocześnie, konieczne jest wykazanie, że odnoszą się one również do kombinacji tych składników.

Zaznaczono, że część uzasadnienia może dotyczyć optymalizacji dawki (liczby dawek, przestrzegania zaleceń przez pacjenta, ułatwienia doboru leczenia), jednak zdaniem EMA uproszczenie dawkowania nie jest wystarczającym uzasadnieniem do wprowadzenia leku złożonego. Oczekuje się, że stosowanie leku złożonego poprawi skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania w stosunku do monoterapii.

EMA przewiduje trzy scenariusze terapeutyczne: terapię dodaną (uzupełniającą), terapię zastępczą oraz terapię wstępną, które celem rejestracji będą wymagać przedstawienia różnych rodzajów dowodów. W terapii wstępnej (pacjent zaczyna leczenie od leku złożonego), na przykładzie leczenia nadciśnienia tętniczego wskazano, że w przypadku porównywalnej skuteczności podczas stosowania pojedynczych substancji lub ich skojarzenia, celem może być szybsze osiągnięcie pożądanej odpowiedzi. W takim przypadku konieczne jest wykazanie szybszego i co najmniej porównywalnego efektu leczenia terapią skojarzoną w porównaniu do stosowanych równocześnie pojedynczych substancji (ze stopniowym dostosowaniem dawki).

Dodatkowe, szczegółowe wymagania dla produktów złożonych w leczeniu nadciśnienia zawarte są w osobnym dokumencie EMA opublikowanym w 2016 r.³

Wymagania przedstawione przez EMA dla FDC w I linii terapii nadciśnienia tętniczego dotyczą:

➤ Doboru pacjentów:

Zaleca się, aby Wnioskodawca dokładnie uzasadnił, że pacjenci rozważani w pierwszej linii FDC mają małą szansę na odpowiednie leczenie monoterapią lub skojarzeniem w dawkach subterapeutycznych.

Ponadto Wnioskodawca powinien wykazać, że ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród włączonych pacjentów jest wystarczająco wysokie, aby uzasadnić rozpoczęcie leczenia więcej niż jednym lekiem.

Na niezdolność do osiągnięcia wyznaczonego celu wpływa wiele czynników, takich jak początkowe poziomy BP (ciśnienie tętnicze), docelowe BP, choroby współistniejące, docelowe uszkodzenie narządów i starszy wiek. Dlatego tylko pacjenci z co najmniej umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym i/lub z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej są uważani za kwalifikujących się do kategorii wysokiego ryzyka niedostatecznej kontroli BP podczas monoterapii.

Wnioskodawca powinien również wziąć pod uwagę cechy demograficzne, takie jak wiek i płeć oraz współistniejące choroby. Aby właściwie ocenić rzeczywistą wartość FDC jako terapii pierwszego rzutu, zdecydowanie zaleca się, aby zasadniczy materiał dowodowy pochodził z badań przeprowadzonych u nieleczonych pacjentów, spełniających przedstawione powyżej zalecenia.

➤ Projektu badania

Badanie potwierdzające powinno wykazać, że stosowanie FDC jako terapii początkowej jest bezpieczne i zapewnia szybszą kontrolę ciśnienia krwi w porównaniu ze strategią rozpoczętą monoterapią i późniejszym dodawaniem kolejnych substancji.

W tych badaniach kluczowym parametrem oceny skuteczności jest „czas do osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego”. Taki punkt końcowy jest zgodny z głównym celem, jakim jest osiągnięcie celu BP w krótszym czasie.

² Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products 2017 <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-fixed-combination-medicinal-products> (dostęp: 30.04.2025)

³ Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-hypertension> (dostęp: 30.04.2025)

- Udowodnienia wpływu substancji na ciśnienie krwi.

EMA zwraca uwagę, zarówno na korzyści jak i zagrożenia płynące ze stosowania produktów złożonych od I linii leczenia. Jako argument za wskazano:

- zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, nadrzędnym celem rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego za pomocą FDC byłoby osiągnięcie docelowego ciśnienia krwi (BP) w szybszym czasie, co może być wygodniejsze i uprościć schemat leczenia. U wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym cele leczenia BP nie mogą być osiągnięte za pomocą pojedynczej substancji. Wykazano to w kilku dużych badaniach, zwłaszcza w grupie chorych z wyższym początkowym BP ($\geq 160/100$ mmHg lub $>20/10$ mmHg powyżej wartości docelowej) lub z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dlatego ostatnie wytyczne dotyczące nadciśnienia tętniczego zalecają, aby u tych pacjentów można było zastosować początkową terapię dwoma lub więcej lekami. Ponadto stosowanie kombinacji wielolekowych może powodować większą redukcję BP przy niższych dawkach składników, co skutkuje mniejszą liczbą działań niepożądanych.

Z kolei do potencjalnych zagrożeń należy:

- zbyt szybkie i/lub zbyt silne obniżenie BP może prowadzić do hipotonii ortostatycznej, dysfunkcji nerek i hipoperfuzji mózgowej. Ponadto, masowe stosowanie FDC jako opcji pierwszego rzutu może prowadzić do niepotrzebnego nadużywania leków.

3. Problem zdrowotny

3.1. 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 definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg.

Źródło: Szczeklik 2023, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

Klasyfikacja

W zależności od etiologii nadciśnienie tętnicze dzieli się na:

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

Źródło: Szczeklik 2023, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

W wytycznych PTN 2024 przedstawiono następującą klasyfikację zaburzeń ciśnienia tętniczego (BP):

- optymalne BP: poniżej 120 i poniżej 70 mm Hg;
- podwyższone BP: od 120 do 139 i/lub od 70 do 89 mm Hg;
- NT: 140 i/lub 90 mm Hg lub więcej.

Szczegóły przedstawiono na poniższym rysunku.

Wartości skurczowego i rozkurczowego BP [mm Hg]		Dotychczasowe kategorie BP	Nowe kategorie BP
< 120 i	< 70	Optymalne BP	Optymalne BP
< 120 i/lub	70–79		Podwyższone BP
120–129 i/lub 80–84		Prawidłowe BP	
130–139 i/lub 85–89		Wysokie prawidłowe BP	
≥ 140 i/lub ≥ 90		NT 1. stopnia	NT
≥ 160 i/lub ≥ 100		NT 2. stopnia	
≥ 180 i/lub ≥ 110		NT 3. stopnia	

Rysunek 1. Dotychczasowa i nowa klasyfikacja kategorii ciśnienia tętniczego (BP). Źródło: PTNT 2024

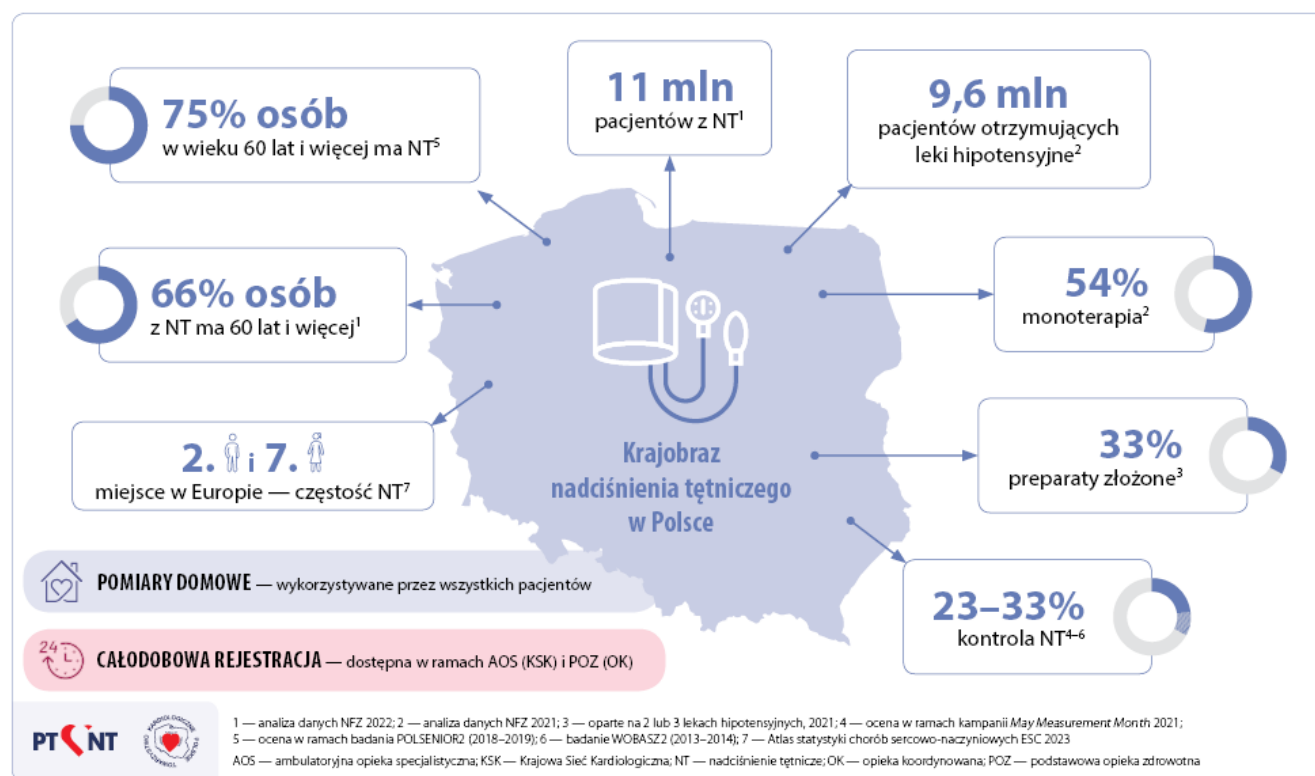
Źródło: Zalecenie PTNT 2024, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

Epidemiologia

Szacuje się, że liczba dorosłych o podwyższonym ciśnieniu krwi wzrosła z 594 milionów w 1975 do 1,13 miliarda w 2015 roku, głównie w krajach mało oraz średnio rozwiniętych i w 2015 roku ok. 20% kobiet oraz 24% dorosłych mężczyzn na świecie miało nadciśnienie tętnicze. Najwyższy odsetek mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym odnotowano w krajach Europy Środkowo-Wschodniej – w Chorwacji, na Łotwie, Litwie, Węgrzech oraz w Słowenii. Natomiast pięć krajów o najwyższym odsetku kobiet z nadciśnieniem tętniczym to kraje afrykańskie: Niger, Czad, Mali, Burkina Faso, Somalia. W krajach tych ok. 30% kobiet miało nadciśnienie tętnicze.

Źródło: Raport NFZ 2019, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

Analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2018–2022 wskazuje, że w Polsce liczba pacjentów z NT utrzymuje się na stałym poziomie i wynosi około 11 milionów. Choroba ta dotyka 34–35% dorosłych.



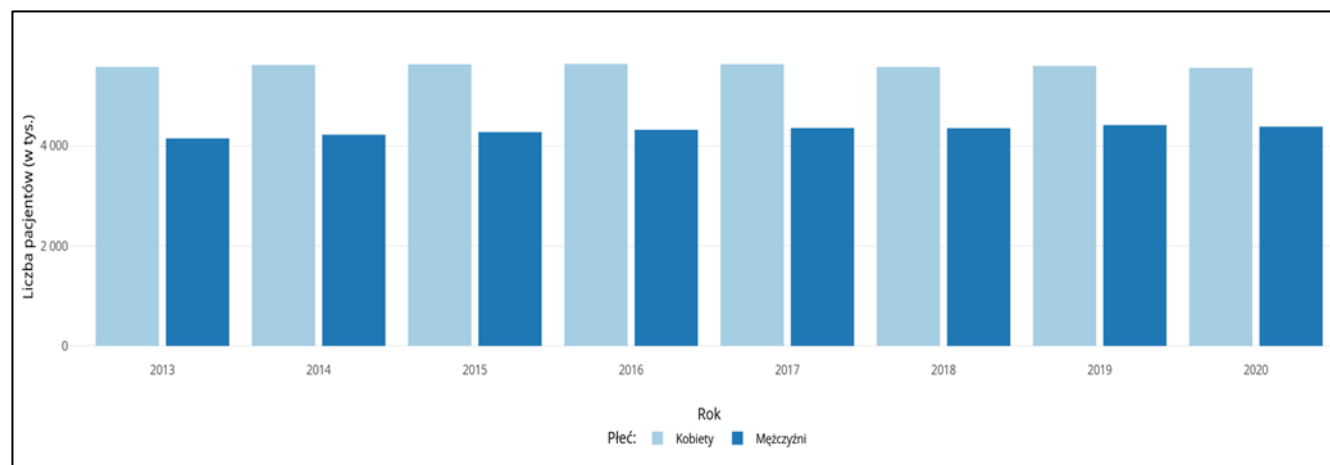
Rysunek 2. Krajobraz nadciśnienia tętniczego (NT) w Polsce. PTNT 2024

Źródło: Zalecenie PTNT 2024

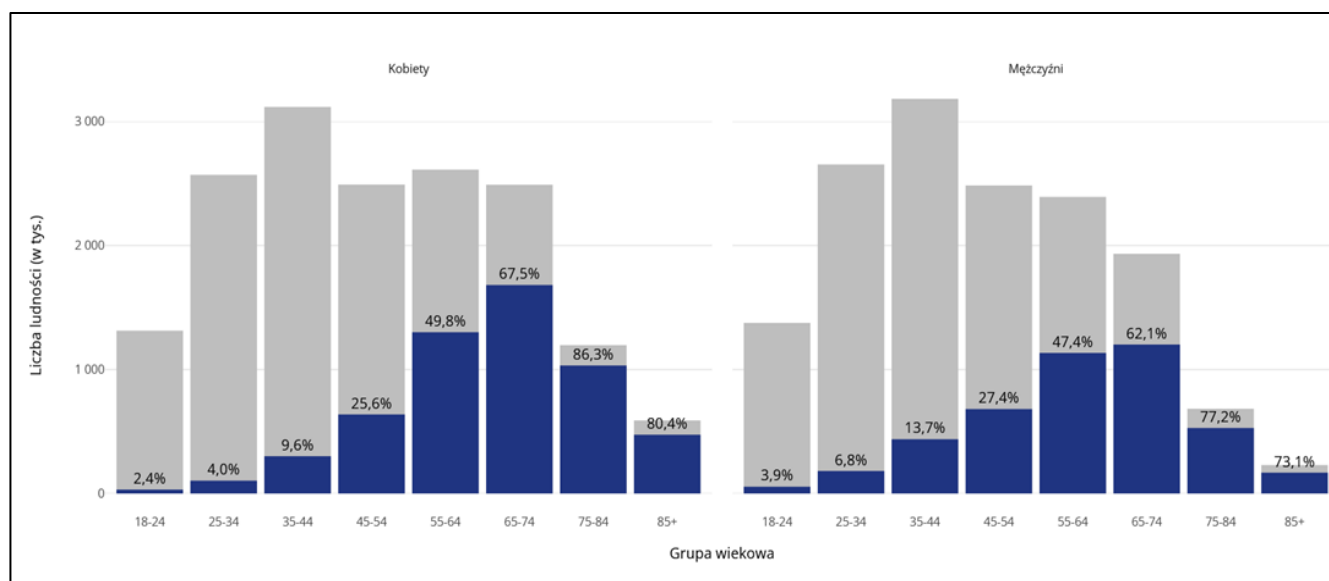
Dane z ostatnich 20 lat wskazują na wzrost rozpowszechnienia NT w Polsce. Według badania NATPOL 2011, w którym wyniki opracowano na podstawie pomiarów wykonanych podczas dwóch oddzielnych wizyt, rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego wśród osób w wieku 18–79 lat w ciągu 10 lat wzrosło z 30% do 32%, czyli dotyczy 9,5 milionów osób. Do tej liczby należy dodać, na podstawie rezultatów badania POLSENIOR, ponad milion osób z nadciśnieniem tętniczym po 80. r. ż. Z kolei w badaniu WOBASZ II z 2014 roku częstość występowania podwyższonego ciśnienia tętniczego wśród dorosłych Polaków w wieku 19–99 lat, oceniona na podstawie pomiarów wykonanych podczas jednej wizyty, wynosiła 42,7%. Odsetek pacjentów, u których rozpoznano wcześniej nadciśnienie tętnicze, wynosił 59,3%, leczenie wdrożono u 46,1% chorych, a kontrolę CT uzyskano u 23% badanych.

Źródło: Zalecenie PTNT 2019, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

Według danych NFZ w 2020 r. w Polsce żyło ok. 9,9 mln dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym, w tym ok. 5,5 mln kobiet oraz 4,4 mln mężczyzn. Z kolei współczynnik chorobowości na 100 tys. dorosłej ludności wynosił 317,5.



Rysunek 3. Chorobowość w Polsce w poszczególnych latach



Rysunek 4. Liczba i odsetek ludności chorej na nadciśnienie tętnicze w 2020 r.

Źródło: NFZ raport o zdrowiu: nadciśnienie tętnicze, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

Rokowanie

Obecność którejkolwiek z chorób sercowo-naczyniowych i nerek wiąże się z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i wymaga niezwłocznego intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego. Zwiększone zagrożenie stwarza również pojawienie się powikłań narządowych związanych z NT.

Obniżenie ciśnienia tętniczego (nawet niewielkie) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu.

Źródło: Szczeklik 2023, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

Najczęściej występujące powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego to: przerost mięśnia lewej komory serca, przyspieszenie zmian miażdżycowych w naczyniach, zwłaszcza tętnicach, upośledzenie funkcji nerek i rozwój niewydolności nerek, udar mózgu, rozwarstwienie aorty.

Łagodne lub umiarkowane nadciśnienie tętnicze prowadzi zazwyczaj do powolnego uszkodzenia nerek, a objawy ich niewydolności pojawiają się rzadko, zazwyczaj po wielu latach trwania nadciśnienia tętniczego.

Źródło: Januszewicz 2002, Raport Ylpio OT.4230.7.2022

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Eksperci kliniczni

Poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych otrzymanych w trakcie prac nad raportem OT.422.1.28.2023, dotyczącym oceny wybranych produktów złożonych we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL.

Tabela 1. Oszacowania populacji osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w trakcie terapii	Roczna liczba chorych rozpoczynających terapię	Odsetek chorych kontynuujących terapię po pierwszym roku od jej rozpoczęcia	Źródło danych
Dr hab. n. med. Jacek Lewandowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii	8,8 mln chorych (2019)	ok. 0.5 mln	68,8% (2013-2017)	NFZ o zdrowiu. Nadciśnienie tętnicze, 2019*
Prof. dr hab. Andrzej Januszewicz	Dane z 2021 r. 9 637 290 chorych	Dane styczeń 2021 r. 152 283 chorych	Odsetek zależy od wieku. Najniższy powyżej 30 roku życia	Raporty dla Ministerstwa Zdrowia

Ekspert	Obecna liczba chorych w trakcie terapii	Roczna liczba chorych rozpoczynających terapię	Odsetek chorych kontynuujących terapię po pierwszym roku od jej rozpoczęcia	Źródło danych
Konsultant Krajowy w dziedzinie hipertensjologii			17% kobiet 25% mężczyzn Najwyższy powyżej 80 roku życia 87% kobiet 84% mężczyzn	
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii	Ok. 8 mln	700 tys.	62%	Raport NFZ 2019

Dane NFZ

Na potrzeby niniejszego zlecenia udostępnione zostały Agencji dwa raporty Centrum e-Zdrowie: dotyczący struktury terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce w latach 2019-2021 (Dobrowolski 2022) oraz analizujący rozpoczynanie i intensyfikację leczenia nadciśnienia w 2021 r. (Prejbisz 2022). Raporty te zostały oparte na analizie danych z recept realizowanych ww. okresie z bazy NFZ.

W raportach wyodrębniono analizę pod względem liczby stosowanych jednocześnie leków, tj. monoterapia i leczenie skojarzone (w tym preparatami złożonymi). Przyjęto, iż kopreskrypcja dotyczyła leków, których realizacja na podstawie recept nakładała się przez co najmniej 40 dni.

➤ Liczba pacjentów ogółem

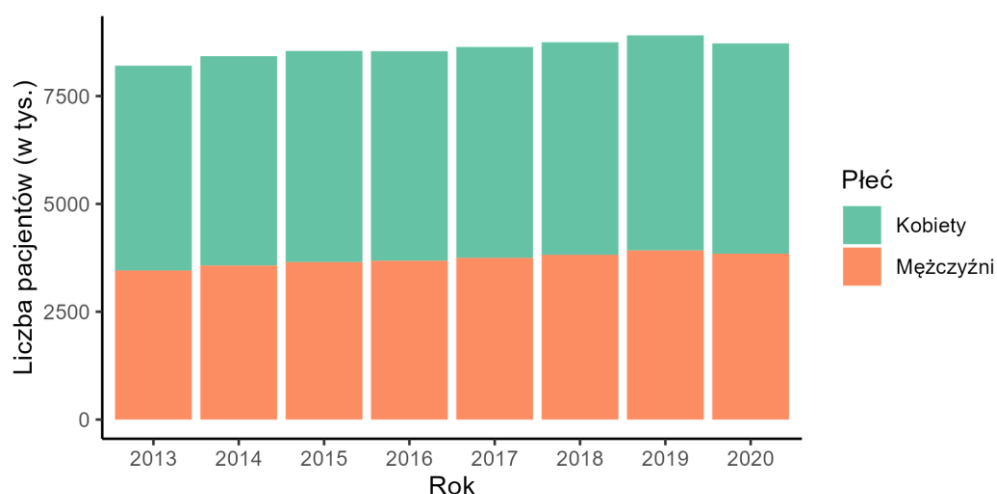
Według raportu CEZ liczba pacjentów stosujących leczenie hipotensyjne w latach 2019 – 2021 oscylowała w granicach 10 mln osób. Z kolei według danych NFZ liczba chorych wynosiła ok. 8-9 mln osób.

Tabela 2. Liczba pacjentów leczonych na nadciśnienie w Polsce – na podstawie raportu Dobrowolski 2022

Rok	2019	2020	2021
Liczba chorych	10 328 341	9 478 949	9 637 290

Tabela 3. Liczba pacjentów realizujących recepty na leki refundowane stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego (ATC C02, C03, C07, C08 oraz C09) w podziale na lata (w tys.). Źródło: NFZ

Płeć	Rok								Łącznie
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
Kobiety	4749	4854	4895	4859	4889	4927	4988	4875	39037
Mężczyźni	3457	3572	3651	3682	3748	3820	3920	3846	29696
Łącznie	8205	8426	8546	8541	8638	8747	8908	8722	68733



Rysunek 5. Liczba pacjentów realizujących recepty na leki refundowane stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego (ATC C02, C03, C07, C08 oraz C09) w podziale na lata. Źródło: NFZ

➤ Liczba chorych rozpoczynających leczenie

Nie dysponowano danymi dotyczącymi liczby chorych rozpoczynających leczenie nadciśnienia tętniczego w poszczególnych latach.

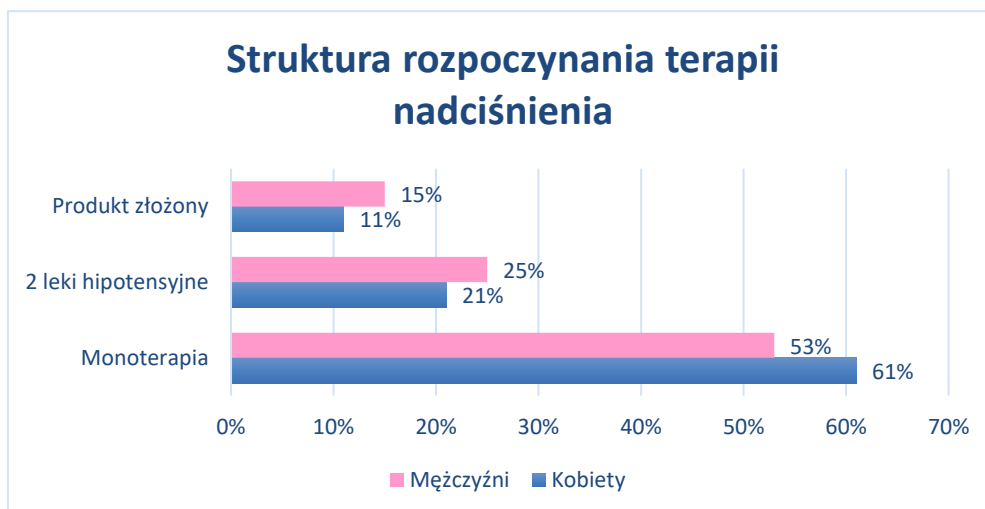
Poniższa tabela zawiera zestawienie danych dotyczących liczby pacjentów rozpoczynających terapię lekami hipotensyjnymi w styczniu 2021 r. Tabela wyodrębnia wszystkich pacjentów inicjujących terapię na początku roku oraz finalną liczbę pacjentów poddanych analizie w okresie styczeń – grudzień 2021 r., spośród wszystkich rozpoczynających terapię.

Tabela 4. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie hipotensyjne w Polsce na początku 2021 r. – na podstawie raportu Prejbisz 2022

Liczba pacjentów	Ogółem
Rozpoczynający leczenie w styczniu 2021 r.	152 283
Poddani analizie w okresie 12 miesięcy	141 668* (Kobiety: 76 510, Mężczyźni: 65 158)

* wyłączono 4 749 osób z powodu braku kompletności danych oraz 5 866 pacjentów, którzy zmarli w trakcie okresu obserwacji

Dane za 2021 r. wykazały, że terapię nadciśnienia tętniczego rozpoczynano u większości pacjentów od monoterapii: 61% kobiet i 53% mężczyzn. Dwa leki hipotensyjne od początku leczenia otrzymywało 21% kobiet oraz 25% mężczyzn. Z kolei odsetek osób inicjujących terapię nadciśnienia za pomocą preparatu złożonego wynosił 11% u kobiet i 15% u mężczyzn.



Rysunek 6. Struktura rozpoczynania terapii nadciśnienia tętniczego – dane za styczeń 2021 r. Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych Centrum e-Zdrowie

4. Interwencje ocenianie i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Wniosek dotyczy produktów złożonych jednotabletkowych zawierających substancje czynne:

- telmisartanum + amlodipini besilas + hydrochlorothiazidum

we wskazaniu nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL.

Obecnie refundowane w terapii nadciśnienia tętniczego produkty złożone obejmują leczenie chorych, którzy otrzymywali uprzednio substancje składowe produktu złożonego, ale w oddzielnych tabletkach.

Szczegółowe informacje dotyczące poszczególnych produktów leczniczych znajdują się w rozdz. 11.2.

4.2. Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne technologie medyczne stosowane w leczeniu nadciśnienia stanowią wszystkie leki jednoskładnikowe dostępne w Polsce, należące do następujących grup limitowych:

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

5. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych, uzyskane w trakcie prac nad raportem nr OT.422.1.28.2023, dotyczącym oceny wybranych produktów złożonych we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL.

Wystąpiono z prośbą o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabelach poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. n. med. Jacek Lewandowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii	Prof. dr hab. Andrzej Januszewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie hipertensjologii	Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii
Czy w Państwa opinii uzasadnione jest stosowanie preparatów złożonych (ang. <i>fixed dose/poly pill/single pill</i>) od początku/w 1. linii leczenia nadciśnienia tętniczego?	<i>Dotychczas złożone leki dwuskładnikowe zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego mogły być zastosowane dopiero wtedy, gdy: ciśnienie tętnicze nie było wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii lekiem A lub lekiem B, które wchodziły w skład leku złożonego z A i B lub gdy pacjent już przyjmował lek A i B w celu zastąpienia go lekiem złożonym o takim samym składzie i gramaturze.</i> <i>Dostępna literatura medyczna dotycząca stosowania leków złożonych od początku farmakoterapii wskazuje, że inicjacja terapii przynosi ewidentne korzyści terapeutyczne i powinna być dostępna od początku terapii hipotensyjnej.</i> <i>Dowodzą tego następujące fakty:</i> <i>1/ W dużych badaniach z randomizacją (RCT) podczas monoterapii cele terapeutyczne u chorych z nadciśnieniem tętniczym tzn ciśnienie < 140/90 mm Hg osiągało tylko około 25% chorych. Pozostali wymagali stosowania co najmniej 2-3 leków hipotensyjnych. [1-4]</i> <i>2/ Leki złożone upraszczają farmakoterapię (1 zamiast 2 tabletek) u osób rozpoczynających leczenie oraz tych już przyjmujących leki hipotensyjne. Znana jest zależność: więcej leków-gorsza współpraca (ang. adherence). U części chorych brak współpracy manifestuje się przyjmowaniem tylko części zleconych leków w obawie przed nadmierną redukcją ciśnienia lub objawami niepożądanymi ze strony leków. Stosowanie leczenia skojarzonego w porównaniu z</i>	<i>Stosowanie preparatów złożonych w 1 linii leczenia nadciśnienia tętniczego jest uzasadnione, gdyż jest preferowane przez obowiązujące wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego-PTNT (2019), Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego – ESH (2018) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego –ESC (2018).</i>	<i>Obecnie wytyczne europejskich i polskich towarzystw naukowych zalecają rozpoczynanie leczenia od stosowania leków złożonych dwuskładnikowych w pierwszym kroku postępowania farmakologicznego, a następnie w razie konieczności intensyfikacji leczenia dalsze kontynuowanie stosowania leku złożonego zawierającego 3 leki składowe w drugim kroku postępowania. Umożliwia to uproszczenie schematu leczenia, a przez to poprawia długoterminowe stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich. Leki złożone obecnie dostępne są w ciągle zwiększającej się liczbie połączeń i kombinacji dawek, dzięki czemu mogą także być stosowane w innych wskazaniach, jak choroba wieńcowa czy niewydolność serca.</i>

	<i>monoterapią zmniejsza ryzyko przerwania leczenia o 73%. Dodatkowo leki złożone zmniejszą ryzyko nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych o 24% w porównaniu z leczeniem skojarzonym kilkoma lekami. [5-9]</i> <i>3/ Stosowanie leków złożonych może zmniejszać częstość objawów niepożądanych np. redukcja obrzęków po amlodypie podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów konwertazy lub antagonistów receptora dla angiotensyny II. W przypadku połączenia leków hamujących układ renina angiotensyna z lekami moczopędnymi może być konieczna mniejsza suplementacja potasu. [10-11]</i> <i>4/ Leki złożone wpływają na polepszenie kontroli ciśnienia tętniczego w kilku mechanizmach. Po pierwsze poprzez poprawę współpracy. Po drugie dwa leki działające w dwóch różnych mechanizmach lepiej kontrolują ciśnienie niż jeden nawet w maksymalnej dawce. Wiadomo, że podanie dwóch leków zwiększa 5 krotnie skuteczność hipotensyjną względem podwojenia dawki jednego leku. Można zakładać, że stosowanie dwóch leków oddzielnie przyniesie podobnie dobrą kontrolę ciśnienia. Ale pojawia się tu problem suboptymalnej współpracy, zresztą często niezawiniony przez chorych. Na przykład leki mogą być pakowane w opakowania 28, 30 lub 50 tabletkowe. Dysproporcje stwarza sytuację niesystematycznego stosowania dwóch leków równocześnie. [12-14]</i> <i>5/ W terapii nadciśnienia tętniczego istotne jest szybkie - w ciągu 3 miesięcy- osiągnięcie celów terapeutycznych. Zwlekanie z osiągnięciem zalecanych celów terapeutycznych istotnie pogarsza rokowanie, zwiększając ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Leki złożone sprzyjają szybszej kontroli ciśnienia tętniczego niż monoterapia. [15-16]</i> <i>5/ Wpływ na powikłania sercowo-naczyniowe</i> <i>W badaniach wykazano, że częstości występowania wczesnych powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia podczas terapii preparatami złożonymi dwulekowymi względem monoterapii jest istotnie niższa w przypadku drugiej strategii. [17-19]</i> <i>6/ Koszty</i> <i>Zważywszy na poprawę kontroli ciśnienia tętniczego, mniejszą liczbę hospitalizacji, rzadsze występowanie powikłań sercowo-naczyniowych i uwzględniając obecnie wyższe ceny leków złożonych terapia nimi</i>		
--	--	--	--

	wydaje się opłacalna dla systemu służby zdrowia. [20-21] 7/ Zalecenia Obecnie wszystkie zalecenia dotyczące terapii hipotensyjnej rekomendują rozpoczynanie terapii hipotensyjnej od leków złożonych zawierających lek hamujący układ renina angiotensyna (inhibitor konwertazy lub antagonistę rec. Dla angiotensyny II plus antagonistę kanału wapniowego i diuretykiem a w dalszej kolejności połączenie wszystkich trzech leków. [22-24]		
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem preparatów wieloskładnikowych w inicjowaniu terapii nadciśnienia tętniczego.	1/Stosowanie ustalonych kombinacji leków w jednej tabletce implikuje niekiedy mniejszą elastyczność w modyfikowaniu dawek poszczególnych składników. 2/Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane jednego ze składników, należy odstawić całą kombinację i zastąpić lekami wolnymi. 3/Niekiedy podczas obniżenia ciśnienia i braku kontaktu z lekarzem pacjent nie ma możliwości samodzielnego zredukowania ilości stosowanych leków. 4/ Nadal wiele leków złożonych jest droższych niż ich składniki oddzielnie.	Wciąż zbyt rzadko stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi powinny być stosowane u większości chorych na nadciśnienie tętnicze.	Niewłaściwe dobranie dawki (za duże dawki leków) skutkujące hipotonią i mogące prowadzić do zaprzestania stosowania leku przez pacjenta. Dostępność leków złożonych w różnych kombinacjach dawki poszczególnych składników pozwala jednak na rozpoczynanie leczenia od dawek standardowych z możliwością dalszej intensyfikacji leczenia przy stosowaniu tego samego leku złożonego.
Czy istnieje populacja pacjentów, u których preferowane jest rozpoczynanie terapii z wykorzystaniem preparatów jednoskładnikowych?	1/ Pacjenci z de novo postawionym rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego I stopnia z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ze skurczowym ciśnieniem < 150 mmHg) lub osoby ≥80 r.ż z towarzyszącym zespołem kruchaści i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz osoby w wieku podeszłym.	Według obowiązujących wytycznych odejście od rozpoczynania terapii leczenia skojarzonego jest do rozważenia w następujących sytuacjach klinicznych. 1. Pacjent ze skurczowym RR powyżej 150 2. Pacjent 80 lat i więcej 3. Pacjent z zespołem kruchaści.	Tak, w trzech sytuacjach: a. Nieznaczne podwyższenie ciśnienia tętniczego (skurczowe maksymalnie 150 mm Hg b. Pacjent z zespołem kruchaści c. Pacjent w wieku podeszłym i bardzo podeszłym
Inne uwagi	-	-	Leki złożone obecnie dostępne są w ciągle zwiększającej się liczbie połączeń i kombinacji dawek, dzięki czemu mogą także być stosowane w chorobach współistniejących z nadciśnieniem tętniczym, jak choroba wieńcowa czy niewydolność serca.
1. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981–2997. 2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet. 1998;351:1755–1762. 3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet. 2002;359:995–1003. 4. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL; American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011 Mar;13(3):146-54. 5. Fung V, Huang J, Brand R, et al. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. Clin Ther. 2007;29:972–984. 6. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med. 2007;120:713–719.			

7. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, Merlino L, Mancia G. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010 Jul;28(7):1584-90.
8. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007 Aug;120(8):713-9.
9. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, Samani NJ, Gupta P, Madira W, Stanley A, Williams B. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014 Jun;100(11):855-61.
10. Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2000;86:1182-7.
11. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):399-407.
12. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 Trials. *Am J Med*. 2009;122:290-300.
13. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs*. 2002;62:243-262.
14. Mourad J, Waeber B, Zinnad F. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens*. 2004;22:2379-2386.
15. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE I, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*. 2004 Jun 19;363(9426):2049-51.
16. Volpe M, Gallo G, Tocci G. Is early and fast blood pressure control important in hypertension management? *Int J Cardiol*. 2018 Mar 1;254:328-332.
17. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Oct 21;39(40):3654-3661.
18. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013 Feb;61(2):309-18.
19. Thijs L, Richart T, de Leeuw PW, et al. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the systolic hypertension in Europe trial. *J Hypertens*. 2010;28(4):865-874.
20. Kim S, Shin DW, Yun JM, Hwang Y, Park SK, Ko YJ, Cho B. Medication Adherence and the Risk of Cardiovascular Mortality and Hospitalization Among Patients With Newly Prescribed Antihypertensive Medications. *Hypertension*. 2016 Mar;67(3):506-12.
21. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005 Jun;43(6):521-30.
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
23. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2017;71(19):e127-248.
24. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-1357.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniu 30.04.2025 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnościatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), <https://nadcisnienietetnicze.pl/>
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), <https://www.ptkardio.pl/>
- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP), <https://www.klrwp.pl/pl>
- European Society of Hypertension (ESH), <https://www.eshonline.org/>
- European Society of Cardiology (ESC), <https://www.escardio.org/>
- World Heart Federation (WHF), <https://www.world-heart-federation.org/>
- International Society of Hypertension (ISH), <https://ish-world.com/index.htm>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Opisano 3 dokumenty wytycznych (PTNT 2024, ESC 2024 i ESH 2023), w których odniesiono się do kwestii stosowania preparatów złożonych (ang. *fixed dose/poly pill/single pill*) w 1. linii leczenia nadciśnienia tętniczego.

Polskie i europejskie rekomendacje (PTNT 2024, ESC 2024 i ESH 2023) zalecają **rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej w postaci pojedynczej tabletki**, co zgodnie z wytycznymi zapewnia wyższą skuteczność rozpoczęcia leczenia względem monoterapii. Zaobserwowano także, iż skojarzenia leków w małych dawkach są bardziej skuteczne niż maksymalna dawka stosowana w monoterapii.

Ponadto, autorzy wytycznych wskazują, że rozpoczynanie leczenia od terapii złożonej jednotabletkowej wiąże się z lepszym długoterminowym przestrzeganiem zaleceń lekarskich oraz redukcją ryzyka przerwania leczenia i niższym ryzykiem incydentów CV.

Wytyczne kliniczne swoje zalecenia dla stosowania produktów złożonych opierają głównie na przeglądach systematycznych dowodzących lepszego przestrzegania zaleceń lekarskich.

W kontekście analizowanego problemu decyzyjnego warto zwrócić uwagę, że w wytycznych klinicznych nie wskazuje się na konkretne produkty złożone, a jedynie na grupy substancji, które powinny być ze sobą połączone.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTNT 2024 (Polska)	Wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym w Polsce 2024 — stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego <i>Poniżej przedstawiono zamieszczone w rekomendacji informacje odnoszące się do stosowania terapii skojarzonej oraz poszczególnych składników ocenianego skojarzenia (ARB i DTP).</i> <u>Wprowadzenie</u> Monoterapia wciąż pozostaje najczęstszą metodą leczenia (54% pacjentów w 2021 r.). Najpowszechniej stosowaną grupą leków pozostają beta-adrenolityki (BB, beta-blocker). W latach 2019–2021 popularność preparatów złożonych (SPC, single-pill combination) rosła. W 2021 roku 30% pacjentów przyjmujących leki hipotensyjne stosowało SPC łączące dwa leki, a 3% — złożone z trzech leków. Spośród pacjentów stosujących leczenie skojarzone (2 leki i więcej) 46% stosowało SPC łączące dwa leki. Wśród pacjentów leczonych 3 i więcej lekami hipotensyjnymi odsetek pacjentów stosujących SPC łączące trzy leki wyniósł 20%. <u>Podstawowy algorytm terapii NT</u> Większość leków hipotensyjnych stosowanych w monoterapii obniża ciśnienie tętnicze (ang. <i>blood pressure</i>, BP) o mniej niż 20/10 mm Hg i to tylko u około połowy pacjentów. Z tego powodu większość osób z NT wymaga leczenia skojarzonego. Ze względu na ograniczoną skuteczność monoterapii zaleca się rozpoczynać terapię NT od leczenia skojarzonego, najlepiej w postaci SPC. Wyjątkiem są pacjenci w złym stanie ogólnym, z co najmniej łagodnym zespołem kruchości lub bez NT, ale z podwyższonym BP, u których decyzję o leczeniu podejmuje się indywidualnie, na ogół rozpoczynając terapię od monoterapii. Po 1–2 miesiącach od rozpoczęcia terapii dwoma lekami należy ocenić jej skuteczność i w przypadku nieuzyskania docelowych wartości BP, rozważyć jej intensyfikację poprzez dołączenie trzeciego leku, aby w ciągu 3 miesięcy osiągnąć docelowe wartości BP. W ostatnich latach opublikowano dane wskazujące na skuteczność i bezpieczeństwo rozpoczynania terapii od skojarzenia trzech lub czterech leków hipotensyjnych, w tym z zastosowaniem SPC, w małych lub

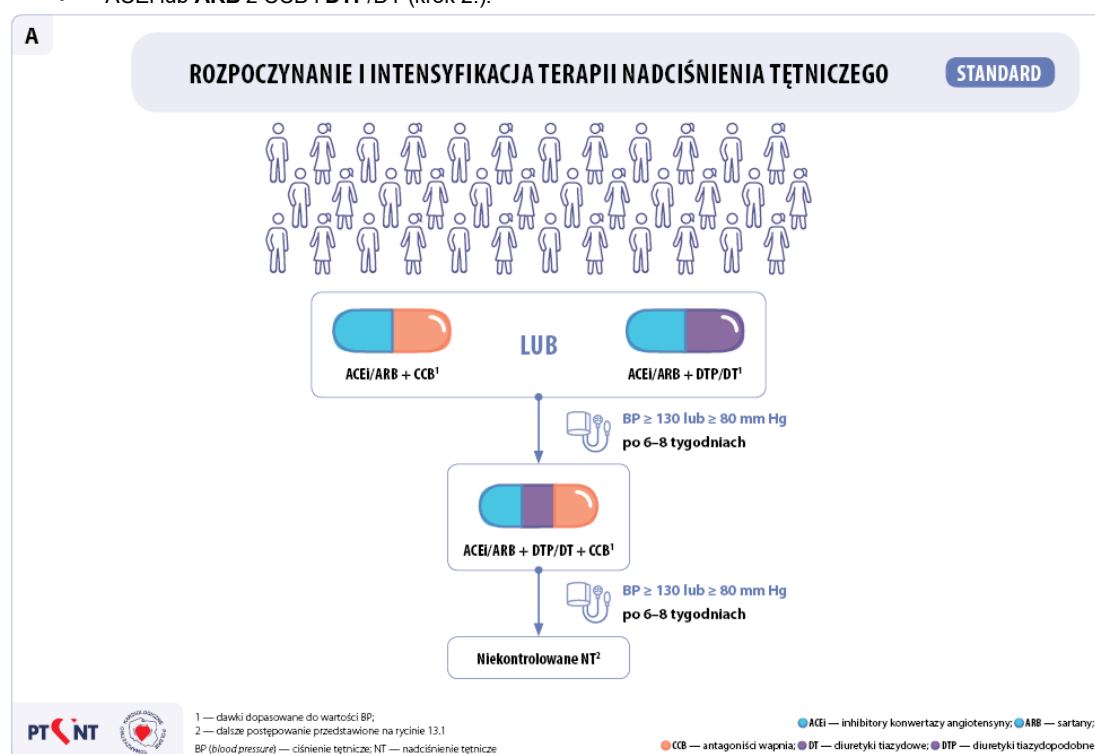
bardzo małych dawkach. Obecnie nie można jednak rutynowo zalecać tego sposobu postępowania w codziennej praktyce.

Stosowanie odpowiednio dobranych skojarzeń dwóch lub trzech leków, zwłaszcza w postaci SPC, pozwala kontrolować BP u większości pacjentów. Algorytm leczenia oparty na SPC jest efektywny, lepiej tolerowany, sprzyja dobrej współpracy pacjenta i zapewnia szybkie osiągnięcie docelowych wartości BP. Obniża to ryzyko s-n, co jest kluczowym celem terapii NT.

Grupy leków hipotensyjnych, które są skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń s-n, to inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors)/antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II (ARB, angiotensin II receptor AT1 blockers; inaczej sartany), antagoniści wapnia (CCB, calcium channel blockers)¹, diuretyki tiazydopodobne/tiazydowe (DTP/DT) oraz BB. Trzy pierwsze grupy (tzw. podstawowa trójka) są zalecane jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu terapii NT ze względu na ich najwyższą skuteczność w zmniejszaniu ryzyka s-n. Należy podkreślić, że w Polsce wśród pacjentów stosujących dwa lub trzy leki hipotensyjne tylko 34% stosuje schemat oparty na zalecanych skojarzeniach.

Podstawowa strategia leczenia powinna obejmować:

- ACEi lub ARB z CCB lub DTP/DT (krok 1.);
- ACEi lub ARB z CCB i DTP/DT (krok 2.).



Rysunek 7. Podstawowa strategia terapii nadciśnienia tętniczego (NT)

Leki beta-adrenolityczne powinny się stosować w wybranych sytuacjach klinicznych w skojarzeniach z innymi lekami lub niezależnie od zastosowania „podstawowej trójki”. Wybierając leki, należy się kierować ich zdolnością do istotnego obniżania BP, zmniejszania jego zmienności oraz redukcji ryzyka rozwoju lub nasilenia HMOD i chorób układu s-n, a także ich profilem tolerancji.

Dawki leków hipotensyjnych a intensyfikacja terapii

W ramach podstawowego algorytmu terapii NT zaproponowano dwa podejścia do wyboru i intensyfikacji dawek leków hipotensyjnych. **Pierwsze polega na rozpoczynaniu od mniejszych dawek skojarzenia dwóch leków, zwiększeniu ich do maksymalnych dawek, a następnie dodaniu trzeciego leku. Drugie zakłada rozpoczęcie terapii od małych dawek dwóch leków i przejście do trzech leków w małych dawkach.** Na podstawie praktycznego podejścia w codziennej praktyce zaleca się:

- **stosowanie SPC na każdym etapie terapii — szeroka dostępność dawek i skojarzeń pozwala modyfikować dawki i liczbę leków, cały czas pozostając przy SPC, co przekłada się na wytrwałość terapeutyczną.** W poszukiwaniu dostępnych skojarzeń leków w formule SPC w Polsce pomocna jest stworzona przez PTNT aplikacja na telefon mniejlekow.pl;

Nadciśnienie tętnicze u kobiet w wieku rozrodczym

Leczenie NT w tej grupie obejmuje zastosowanie leków z grup CCB, BB oraz DTP/DT. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej dwoma lekami z wykorzystaniem SPC.

Stosowanie ACEi, ARB i MRA w niepowikłanym NT nie jest zalecane z powodu ich teratogenności. Wyjątkiem są pacjentki z cukrzycową chorobą nerek lub nefropatią nadciśnieniową oraz NS, które mogą przyjmować leki z tych grup pod warunkiem stosowania skutecznej antykoncepcji i uzyskania informacji o potencjalnych teratogennych działaniach tych grup leków.

Leczenie nadciśnienia tętniczego

- podstawowe leczenie NT opiera się na połączeniu ACEi/ARB z DTP/DT i/lub CCB;

	- w pierwszym kroku uzasadnione jest skojarzenie ACEi/ARB z DTP/DT ze względu na znaczenie sodo-wrażliwości i hiperwolemii w rozwoju NT u pacjentów z otyłością i ZM/cukrzycą; zalecane skojarzenia leków w obrębie „podstawowej trójki” są równie skuteczne u pacjentów z otyłością, jak i bez niej; indapamid i chlortalidon są preferowanymi lekami wśród diuretyków (dla eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m², a w przypadku chlortalidonu dla eGFR < 30 ml/min/1,73m²), natomiast DP należy włączyć w przypadku takich wskazań, jak objawy zastoju lub w przypadku braku kontroli BP jako piąty lek hipotensyjny; - stosowanie ACEi/sartanu przynosi korzyści w zakresie metabolizmu glukozy i zmniejsza ryzyko rozwoju nowych przypadków cukrzycy; <u>Postępowanie w NT u pacjentów w kontinuum chorób układu s-n na podłożu miażdżycy</u> - Leczenie hipotensyjne należy rozpocząć przy wartościach ciśnienia 130–139/80–89 mm Hg (monoterapia ACEi) lub z wykorzystaniem terapii skojarzonej w przypadku NT; W terapii NT należy się trzymać podstawowego algorytmu, wykorzystując „podstawową trójkę” leków. Preferowane jest skojarzenie ACEi i CCB (z wykorzystaniem SPC). Jeśli istnieją wskazania do stosowania BB, to można rozważyć skojarzenie ACEi i BB (z wykorzystaniem SPC); <u>Nadciśnienie tętnicze u pacjentów po przebytym udarze mózgu</u> Pacjenci odnoszący większe korzyści z terapii hipotensyjnej w kontekście ryzyka udarów mózgu to ci, którzy: - stosują diuretyki (szczególnie DTP), CCB i ARB/ACEi; korzystają z terapii skojarzonej zamiast monoterapii; <u>Leki hipotensyjne a prewencja migotania przedsionków (AF)</u> W leczeniu pacjentów z AF i NT preferowane ACEi lub ARB, ale należy także uwzględnić MRA. W celu optymalnej kontroli BP zaleca się skuteczne skojarzenia ACEi/ARB z CCB lub DTP/DT. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów</i> <i>”W tym dokumencie Autorzy zdecydowali się zrezygnować z podawania stopnia rekomendacji. Zamiast tego przeniesiono ocenione zalecenia i stopnie rekomendacji z wytycznych ESH i ESC na ryciny. Celem tego podejścia jest ułatwienie zrozumienia, co należy bezwzględnie zrobić, a co warto rozważyć. Autorzy mają nadzieję, że graficzne przedstawienie zaleceń będzie bardziej przydatne w praktyce.”</i>
ESC 2024 (Europa)	Wytyczne European Society of Cardiology dotyczące postępowania w podwyższonym ciśnieniu tętniczym i nadciśnieniu tętniczym <i>Poniżej przedstawiono zamieszczone w rekomendacji informacje odnoszące się do stosowania terapii skojarzonej oraz poszczególnych składników ocenianego skojarzenia (ARB i DTP).</i> <u>Rekomendacje</u> - Spośród wszystkich leków hipotensyjnych, inhibitory ACE, ARB, dihydropirydynowe CCB i diuretyki (tiazydowe i tiazydopodobne, takie jak chlortalidon i indapamid) wykazały najskuteczniejsze obniżenie BP i zmniejszenie częstości występowania zdarzeń związanych z CVD i dlatego są zalecane jako leki pierwszego wyboru w celu obniżenia BP [Klasa zalecenia I, Poziom wiarygodności danych naukowych A]; - Biorąc pod uwagę dane z badań dotyczące skuteczniejszej kontroli BP w porównaniu z monoterapią, u większości pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem (BP $\geq 140/90$ mm Hg) zaleca się skojarzone leczenie hipotensyjne jako terapię początkową. Preferowane połączenia to bloker RAS (inhibitor ACE lub ARB) z dihydropirydynowym CCB lub diuretykiem. Wyjątki, które należy rozważyć, obejmują pacjentów w wieku ≥ 85 lat, pacjentów z objawową hipotensją ortostatyczną, umiarkowanym do poważnego zespołem kruchości lub podwyższonym BP (skurczowe BP 120–139 mm Hg lub rozkurczowe BP 70–89 mm Hg) z jednoczesnymi wskazaniami do leczenia [Klasa zalecenia I, Poziom wiarygodności danych naukowych B]; U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie hipotensyjne, zaleca się stosowanie leczenia łącznie z preparatem jednotabletkowym w stałej dawce [Klasa zalecenia I, Poziom wiarygodności danych naukowych B]; - Jeśli BP nie jest kontrolowane za pomocą kombinacji dwóch leków, zaleca się stosowanie kombinacji trzech leków, zwykle blokera RAS z dihydropirydynowym CCB i diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym, najlepiej w połączeniu jednotabletkowym [Klasa zalecenia I, Poziom wiarygodności danych naukowych B]; <u>Informacje dodatkowe</u> <u>Kombinacje leków i strategię zwiększania dawki</u> W celu leczenia nadciśnienia, wielu pacjentów będzie wymagało więcej niż jednego leku hipotensyjnego. Łączenie leków z różnych klas może mieć działanie addytywne lub synergistyczne i prowadzić do większej redukcji BP niż zwiększanie dawki jednego leku. Wyższa skuteczność terapii skojarzonej w obniżaniu BP wynika, przynajmniej częściowo, z potencjału terapii skojarzonej w zakresie oddziaływania na wiele szlaków patofizjologicznych przyczyniających się do nieprawidłowego BP u każdego pacjenta. Kolejną zaletą terapii skojarzonej jest możliwość stosowania niższych dawek każdego z leków hipotensyjnych, co może zmniejszyć skutki uboczne oraz poprawić przestrzeganie zaleceń i wytrwałość w leczeniu, choć dane potwierdzające tę hipotezę zostały zakwestionowane. W związku z tym u osób z nadciśnieniem zaleca się stosowanie terapii skojarzonej niskimi dawkami, przy czym potencjalne korzyści w postaci mniejszej liczby działań niepożądanych i szybszej kontroli BP są ważne dla długoterminowego przestrzegania zaleceń. Jeśli kontynuowana jest skojarzona terapia hipotensyjna, preferowane są kombinacje jednotabletkowe. W przypadku osób z podwyższonym BP, które mają wskazania do leczenia hipotensyjnego, w pierwszej kolejności zaleca się monoterapię. Jednym z zastrzeżeń dotyczących stosowania terapii skojarzonej w leczeniu nadciśnienia jest fakt, że odpowiedź na poziomie pacjenta na poszczególne klasy leków hipotensyjnych może być niejednorodna (co sugeruje, że niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z bardziej spersonalizowanego leczenia w porównaniu z rutynowymi terapiami skojarzonymi). Jest to istotne również w odniesieniu do rasy/pochodzenia etnicznego. Kolejnym zastrzeżeniem jest

	to, że dane na redukcję następstw CVD przy stosowaniu leków obniżających BP w terapii skojarzonej opierają się na badaniach obserwacyjnych. Nie ma danych dotyczących wyników z badań prospektywnych, które wskazywałyby na wyższą skuteczność wstępnej terapii skojarzonej (zarówno w postaci preparatów łączonych, jak i oddzielnych tabletek) nad wstępną monoterapią w izolowanym leczeniu nadciśnienia. W związku z tym w niniejszych wytycznych rozważano stosowanie wstępnej terapii skojarzonej (zarówno w postaci oddzielnych tabletek, jak i połączeniach jednodawkowych) za zalecenie klasy IIa. Biorąc jednak pod uwagę wszystkie dane na korzyści w badaniach obserwacyjnych, dane z badań z randomizacją dotyczących lepszej kontroli BP i przestrzegania zaleceń, a także, co ważne, biorąc pod uwagę korzyści w zakresie CVD dla tzw. polypill (forma kombinacji jednodawkowych) w badaniach z randomizacją, zdecydowano się wydać zalecenie klasy I dla wstępnej terapii skojarzonej u dorosłych z potwierdzonym nadciśnieniem, zgodnie z zaleceniami ESC z 2018 roku. Cztery główne klasy leków (inhibitory ACE, ARB, dihydropirydynowe CCB i diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne) są zalecane jako leki pierwszego rzutu obniżające BP, zarówno samodzielnie, jak i w połączeniu. Wyjątkiem jest połączenie dwóch blokerów RAS, które nie jest zalecane. W przypadku większości pacjentów z nadciśnieniem zaleca się stosowanie preparatów łączonych, początkowo zawierającej dwie z tych głównych klas leków i początkowo w małej dawce. (...) Jak wspomniano powyżej, polypill łączące stałe dawki leków obniżających BP, obniżających stężenie lipidów i, jeśli jest to wskazane, aspiryny są skuteczne w bardziej ogólnej prewencji CVD. Jednak w wielu krajach europejskich polypill nie są dostępne do rutynowego wykorzystania przez lekarzy. <u>Oczekiwany stopień obniżenia ciśnienia tętniczego za pomocą zatwierdzonych leków</u> Terapia skojarzona (np. trzema lekami w połowie standardowej dawki) w krótkim okresie może obniżyć gabarytowe BP nawet o 20/11 mm Hg. <u>Rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego u pacjentów w bardzo podeszłym wieku lub pacjentów kruchych</u> (...) Po znalezieniu odpowiedniej kombinacji, stosowanie preparatu łączonego w jednej tabletkę, o możliwym do dostosowania składzie dwóch leków może poprawić przestrzeganie zaleceń. Nie zaleca się rozpoczynania terapii skojarzonej u większości pacjentów w bardzo podeszłym wieku i/lub kruchych pacjentów, chyba że BP jest bardzo wysokie. <u>Kontrolowanie ciśnienia tętniczego w przewlekłej chorobie nerek</u> (...) Pacjenci z CKD zwykle wymagają terapii skojarzonej, która powinna być rozpoczęta od połączenia inhibitora RAS i CCB lub diuretyku. <u>Leczenie pacjentów po przebytym udarze mózgu lub przemijającym napadzie niedokrwiennym</u> Większość wcześniejszych wytycznych zaleca intensywną kontrolę BP u pacjentów z przebytym udarem mózgu, zwykle z zastosowaniem leczenia skojarzonego (inhibitor ACE/ARB plus bloker kanału wapniowego lub diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny), z rozpoczęciem terapii natychmiast po TIA i w ciągu kilku dni po udarze niedokrwiennym mózgu. Klasa zaleceń • <i>I - Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne. Jest zalecane lub jest wskazane;</i> • <i>II - Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne;</i> • <i>IIa - Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu. Należy rozważyć;</i> • <i>IIb - Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie. Można rozważyć;</i> • <i>III - Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe. Nie zaleca się.</i> Poziom wiarygodności danych naukowych • <i>A - Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz;</i> • <i>B - Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji;</i> • <i>C - Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</i>
ESH 2023 (Europa)	Wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego <u>Rekomendacje</u> • Pięć głównych klas leków: ACE, ARB, BB, CCB i diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, jest skutecznych w obniżaniu ciśnienia tętniczego i zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym (na podstawie wyników badań RCT). Leki te i ich kombinacje są zalecane jako podstawa strategii leczenia przeciwnadciśnieniowego. [Klasa zalecenia I, Poziom wiarygodności danych naukowych A]; • U większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaleca się rozpoczęcie leczenia od kombinacji dwóch leków. Preferowane połączenia powinny obejmować bloker układu RAS (inhibitor ACE lub ARB) z CCB lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym. Można stosować inne kombinacje pięciu głównych klas leków. [Klasa zalecenia I, Poziom wiarygodności danych naukowych A]; • Jeśli ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane za pomocą początkowej kombinacji dwóch leków (przy użyciu maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawki), należy rozpocząć terapię kombinacją trzech leków, zwykle blokera RAS + CCB + diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego. [Klasa zalecenia I, Poziom wiarygodności danych naukowych A]; • Leczenie łączonym preparatem jednodawkowym (SPC) powinno być preferowane na każdym etapie leczenia, tj. podczas rozpoczynania terapii skojarzeniem dwóch leków i na każdym innym etapie leczenia. [Klasa zalecenia I, Poziom wiarygodności danych naukowych B];

	• <u>Przeciwwskazania i szczególne środki ostrożności przy stosowaniu danej klasy leków</u> ARB Przeciwwskazania: • Ciąża; • Kobiety planujące ciążę; • Ciężka hiperkalemia (np. potas >5,5 mmol/l); • Obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie w pojedynczej (funkcjonalnej) nerce; Szczególne środki ostrożności: • Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące niezawodnej antykoncepcji. Diuretyki Przeciwwskazania: • Hiponatremia; • Przewlekła choroba nerek z powodu uropatii obturacyjnej; • Alergie na sulfonamidy; Szczególne środki ostrożności: • Dna moczanowa; • Nietolerancja glukozy; • Ciąża; • Hiperkalcemia; • Hipokaliemia; • Pacjenci z rakiem z przerzutami do kości. Klasa zaleceń • <i>I - Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne. Jest zalecane lub jest wskazane;</i> • <i>II - Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne;</i> • <i>Ila - Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu. Należy rozważyć;</i> • <i>IIb – Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie. Można rozważyć;</i> • <i>III – Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe. Nie zaleca się.</i> Poziom wiarygodności danych naukowych • <i>A - Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz;</i> • <i>B - Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji;</i> <i>C - Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</i>
--	--

CCB – antagonisty kanału wapniowego (ang. calcium channel blocker), CV – sercowo-naczyniowy, ESC – European Society of Cardiology, ESH – European Society of Hypertension, RAS – układ renina–angiotensyna–aldosteron (ang. renin-angiotensin system), RCT – randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. Randomized controlled trial), SPC – złożone leki hipotensyjne (ang. single pill combination).

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania jednotabletkowego skojarzenia • telmisartanum + amlodipini besilas + hydrochlorothiazidum, w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.04.2025 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1 raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym (niezależnie od stopnia)	-
Interwencja	jednotabletkowe skojarzenie telmisartanum + amlodipini besilas + hydrochlorothiazidum	Wykluczano badania, w których nie wskazano jednoznacznie, czy skojarzone leczenie podawane było w formie jednej tabletki
Komparator	Brak ograniczeń	-
Punkty końcowe	– Adherence – Compliance – Punkty końcowe związane z obniżeniem ciśnienia tętniczego – Bezpieczeństwo	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne z i bez metaanalizy. Badania kliniczne W przypadku nieodnalezienia ww. badań, dopuszczono możliwość włączenia publikacji niższej jakości.	-
Inne	W języku polskim lub angielskim; opublikowane po 2019 roku	W języku innym niż polski i angielski

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki badań odnalezionych w ramach prac nad raportem nr OT.422.1.28.2023, dotyczącym oceny wybranych produktów złożonych we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL.

Do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: **Weisser 2019** oraz **Parati 2021** – oceniające skuteczność tabletek złożonych pod względem stosowania się do terapii nadciśnienia, trwania pacjenta w terapii oraz osiągania docelowego ciśnienia krwi w porównaniu do schematu leczenia z zastosowaniem produktów w wolnych skojarzeniach.

7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

7.3.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 8. Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Wyniki
Weisser 2019 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<u>Typ badania:</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą. <u>Cel analizy:</u> Porównanie efektów leczenia z zastosowaniem terapii skojarzonej w jednej tabletkie w porównaniu z terapią skojarzoną z wykorzystaniem substancji podawanych w osobnych tabletkach u pacjentów z nadciśnieniem, dyslipidemią lub u pacjentów z dwoma schorzeniami występującymi jednocześnie w codziennej praktyce. <u>Rodzaje włączonych badań:</u> Prospektywne lub retrospektywne badania kohortowe prowadzone w warunkach codziennej praktyki klinicznej (real world setting) trwające co najmniej 6 mies. i opublikowane w języku angielskim, w których bezpośrednio porównywano stosowane terapie. Randomizowane badania kliniczne były wykluczane z analizy, gdyż nie odzwierciedlają codziennej praktyki klinicznej – pacjenci w badaniach klinicznych mają wyższy współczynnik compliance. <u>Interwencja:</u> Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i/lub dyslipidemią, przyjmujący interwencję stanowiącą połączenie substancji w formie SPC lub FCT. <u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed <u>Data odcięcia:</u> Od listopada 2014 r. do lutego 2015 r. <u>Włączone badania</u> – 11 badań, z których 6 odnosiło się wyłącznie do nadciśnienia, w tym 5 do analizowanych skojarzeń: Nadciśnienie i dyslipidemia: - Hussein 2010 (AML/ATOR); - Patel 2008 (AML/ATOR); - Simons 2011 (AML/ATOR); Dyslipidemia: - Balu 2009 (niacyna/lowastatyna) - Kamat 2011 (niacyna/ezetymib. symwastatyna/ niacyna/lowastatyna); Nadciśnienie: - Ram 2012 (AML/OLM (i AML/VAL);	- Persistence (wytrwałość systematyczność) była wyższa w grupie leczonych SPC niż FCT. Czas do wystąpienia przerwy w leczeniu wynoszącej 30 dni i 60 dni był IS dłuższy w grupie SPC vs FCT – HR odpowiednio: 1,23 (95% CI: 1,15; 1,33, p<0,001) i 2,03 (95% CI: 1,77; 2,33, p<0,001). Wykazano również IS wyższą szansę na niewystąpienie 30-dniowej przerwy w leczeniu w przypadku stosowania SPC vs FCT (OR=3,51 (95% CI: 3,06; 4,02, p=0,001)). - Adherence oceniony jako szansa uzyskania PDC ≥80% był IS wyższy w grupie SPC vs FCT (OR=1,78 (95% CI: 1,30; 2,45, p=0,004) po 6 mies. i 1,85 (95% CI: 1,71; 2,37, P<0,001) po ≥12 mies.). - Współczynnik posiadania leku (MPR) po 12 mies. był IS wyższy w grupie SPC niż FCT (OR=2,13, 95% CI: 1,30; 3,47, P<0,0025). Różnica w średnich dla MPR w 12 miesiącu również była IS wyższa w grupie SPC vs FCT (MD=0,08, 95% CI: 0,03; 0,13, p=0,0017). - Szansa osiągnięcia indywidualnego celu terapeutycznego w zakresie obniżenia ciśnienia tętniczego oceniona w jednym badaniu wyniosła OR=1,22 (95% CI: 1,10; 1,35, p<0,001) i była IS na korzyść SPC. - Zaobserwowano: - niewielką, nieistotną statystycznie redukcję wizyt u lekarza w grupie SPC (SPC vs FCT: 97,6% vs 97,9%, OR=0,89, 95% CI: 0,58; 1,36, p=0,58)); - podobną liczbę hospitalizacji związanych z nadciśnieniem (SPC vs FCT: 0,7% vs 0,6%, OR=1,18, 95% CI (0,91; 1,53, p=0,21); - IS niższą szansę hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (SPC vs FCT: 15% vs 18,2%, OR=0,79; 95% CI: 0,67, 0,94, p=0,009); - IS niższą szansę odbycia wizyt na ostrym dyżurze z jakiegokolwiek przyczyny (SPC vs FCT: 25,7% vs 31,4%, OR=0,75; 95% CI: 0,65, 0,87, p=0,0001); - IS niższą szansę odbycia wizyt na ostrym dyżurze związanych z nadciśnieniem (SPC vs FCT: 9,7% vs 14,1%, OR=0,65; 95% CI: 0,54, 0,80, p=0,001).

Badanie	Metodyka	Wyniki
	- Levi 2016 (AML/OLM); - Brixner 2008 (VAL/HCTZ); - Machnicki 2015 (AML/VAL/HCTZ); - Jackson 2008 (AML/VAL/HCTZ); - Xie 2014 (AML/(VAL lub OLM)/HCTZ); <u>Populacja:</u> Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią lub nadciśnieniem i dyslipidemią. <u>Oceniane punkty końcowe:</u> Co najmniej jedna zmienna wynikowa, która jest zalecana do pomiaru przestrzegania zaleceń (ang. adherence) lub wytrwałość/systematyczność (ang. persistence) przez ISPORi lub jedno z towarzystw dla danych wskazań: - proporcja liczby dni objętych programem (PDC)*; - wskaźnik posiadania leku (MPR)** - persistence oceniono jako czas do przerwy w leczeniu wynoszącej 30 lub 60 dni lub brak pojawienia się 30 dniowej przerwy w leczeniu (tak/nie) - hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny - hospitalizacja związana z nadciśnieniem - wizyta na ostrym dyżurze z jakiegokolwiek przyczyny - wizyty na ostrym dyżurze związane z nadciśnieniem - wizyty lekarskie związane z nadciśnieniem - odsetek pacjentów uzyskujących cele leczenia nadciśnienia.	
	Wnioski autorów: Stosowanie SPC wpłynęło na poprawę w zakresie przestrzegania zaleceń (adherence) i wytrwałości, systematyczności w stosowaniu terapii (persistence) u pacjentów cierpiących na nadciśnienie tętnicze i/lub dyslipidemię w porównaniu z terapią prowadzoną z zastosowaniem kilku tabletek (FCT) w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Dane z analizy sugerują, że SPC może być skutecznym narzędziem maksymalizacji potencjału terapii kardiologicznych w warunkach klinicznych.	
Parati 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	<u>Typ badania:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą <u>Cel:</u> Określenie czy terapia z zastosowaniem produktów złożonych (SPC) przyczynia się do poprawy adherencji, wytrwałości pacjenta w terapii oraz lepszej kontroli ciśnienia krwi (BP) w porównaniu do leków w wolnym skojarzeniu (FEC) w leczeniu nadciśnienia tętniczego. <u>Rodzaje włączonych badań:</u> Nie ograniczono – do przeglądu nie włączano jedynie opisu przypadków. Badania zostały włączone, jeśli spełniały następujące kryteria PICO: <u>Populacja:</u> dorośli w wieku ≥18 lat z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego <u>Interwencja:</u> schemat SPC, <u>Komparator:</u> schemat FEC, <u>Punkty końcowe:</u> przestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarskich, wytrwałość pacjentów w leczeniu, osiągnięcie docelowych wartości BP oraz obniżenie BP.	<u>Adherence (stosowanie się do zaleceń):</u> Większość (18 z 23, 78%) badań mierzących przestrzeganie zaleceń wykazało istotną poprawę wśród pacjentów otrzymujących SPC w porównaniu z FEC. W przypadku 4% badań wykazano numeryczną poprawę, zaś w 13% badań odnotowano brak różnic między SPC a FEC. <u>Persistence (wytrwałość w terapii):</u> Ogółem w 16 badaniach mierzono trwanie pacjentów w terapii, z czego 14 (88%) badań wykazało, że pacjenci otrzymujący SPC wykazywali znamienne statystycznie poprawę w wytrwaniu w terapii lub byli istotnie mniej skłonni do przerwania terapii niż pacjenci otrzymujący FEC. W badaniu Simons wykazano, że mediana czasu trwania w terapii (odsetek pacjentów, którzy nie zrealizowali pierwszej kolejnej recepty po 1 miesiącu lub nie wytrwali w leczeniu po 12 miesiącach) była wyraźnie niższa, a odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w ciągu 12 miesięcy był znacznie wyższy u pacjentów otrzymujących FEC (mediana czasu persistence: 7 miesięcy; 59% zaprzestało leczenia) niż u osób otrzymujących SPC (mediana czasu persistence: 35 miesięcy; 33% zaprzestało leczenia).

Badanie	Metodyka	Wyniki
	Badania zostały włączone, jeśli schematy leczenia były identyczne lub składały się z zalecanych przez ESC/ESH i ACC/AHA kombinacji. <u>Przeszukiwane bazy danych:</u> PubMed, EMBASE, The Cochrane Library; dodatkowo przeszukiwano abstraktów na stronach towarzystw naukowych: the American Society of Hypertension, ESC, ESH i the International Society of Hypertension. <u>Data odcięcia:</u> Lipiec 2020; w przypadku abstraktów: 2014-2020 <u>Włączone badania:</u> Do przeglądu włączono 44 publikacje: • 23 badania oceniające adherencję; • 16 badań mierzących wytrwałość pacjentów w terapii; • 20 badań oceniało wielkość redukcji BP; • 9 badań oceniało, czy docelowe BP zostało osiągnięte. Autorzy przeglądu nie podają jakie skojarzenia badane były we włączonych publikacjach, a wyłącznie grupy substancji skojarzonych ze sobą. <u>Wnioski autorów:</u> Przeprowadzony przegląd pokazuje, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym terapia SPC prowadzi do lepszego przestrzegania zaleceń i wytrwałości pacjenta w porównaniu z terapią FEC i może prowadzić do lepszej kontroli BP. Zdaniem autorów, lekarze powinni na nowo rozważyć stosowane strategie leczenia tak, by przepisywać terapię SPC wcześniej lub jako terapię pierwszego rzutu, ponieważ takie podejście może być bardziej opłacalne, zmniejszyć inercję kliniczną lekarza, poprawić przestrzeganie zaleceń lekarskich i wytrwanie w przyjmowaniu leków i ostatecznie poprawić kontrolę BP. Jednak potrzeba więcej dowodów, zwłaszcza z randomizowanych badań kontrolowanych i badań rzeczywistej praktyki, aby potwierdzić te wyniki.	: • <u>Zmniejszenie ciśnienia krwi:</u> Redukcja skurczowego BP (MD: -3,99 [95% CI: -7,92; 0,07]; P=0,05) i rozkurczowego BP (MD: -1,54 [95% CI: -2,67; -0,41]; P=0,0076) były istotnie statystycznie większe podczas terapii SPC w porównaniu z terapią FEC w 12 tygodniu obserwacji. Dla 4. oraz 8. tygodnia obserwacji nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy SPC a FEC. • <u>Osiągnięcie docelowego ciśnienia krwi:</u> Ogółem w 9 badaniach mierzono, czy osiągnięto docelowe wartości BP. Większość badań (6/9) definiowało docelowe BP jako <140/90 mmHg. W 3/9 (33%) badaniach odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających docelowe BP w grupie stosujących SPC niż FEC. W kolejnych 2 badaniach (44%) wykazano znacznie wyższy odsetek pacjentów leczonych SPC osiągających docelowe wartości BP w porównaniu z FEC, ale nie przedstawiono żadnej analizy statystycznej.

Skrót: AML – amlodypina, ATOR – atorwastatyna, VAL – walsartan, OLM – olmesartan, HCTZ – hydrochlorotiazyd, MPR – współczynnik posiadania leku (ang. Medical Possession Ratio), PDC – proporcja liczby dni objętych programem; BP – ciśnienie krwi; SPC – produkty złożone jednodawkowe; FEC – wolne skojarzenia leków

*PDC – stosunek liczby dni, na które pacjent posiadał leki do liczby dni obserwacji;

**MPR – wskaźnik oznacza liczbę dni, w których chory posiadał niezbędny w terapii lek w stosunku do całkowitego czasu trwania terapii;

7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Włączone przeglądy systematyczne Weisser 2019 oraz Parati 2021 nie przeprowadziły oceny bezpieczeństwa.

7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Tolutris:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 9. Podsumowanie działań niepożądanych [ChPL Tolutris]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Telmisartan	Amlodipine	HCTZ	Telmisartan + HCTZ
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Niezbyt często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza			
	Rzadko	posocznica, w tym zakończona zgonem ¹			Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok
	Nieznana			Zapalenie ślinianki	
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Nieznana			Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry))	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Niezbyt często	Niedokrwistość			
	Rzadko	Eozynofilia, małopłytkowość		Małopłytkowość (niekiedy ze skazą krwotoczną)	
	Bardzo rzadko		Leukocytopenia, trombocytopenia		
	Nieznana			Niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Rzadko	Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne			Zaostrzenie lub aktywacja tocznia rumieniowatego układowego
	Bardzo rzadko		Reakcje alergiczne		
	Nieznana			Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	Nieznana			Niewłaściwa kontrola cukrzycy	

<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Często			Hipomagnezemia	
	Niezbyt często	Hiperkaliemia			Hipokaliemia
	Rzadko	Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)		Hiperkalcemia	Hiperurykemia, hiponatremia
	Bardzo rzadko		Hiperglikemia	Alkalozja hipochloremiczna	
	Nieznana			Jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipowolemia	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Niezbyt często		Bezsennność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja		Niepokój
	Rzadko		Splątanie		Depresja
	Nieznana			Zaburzenia snu	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często		Senność, zawroty głowy, ból głowy (szczególnie na początku leczenia)		Zawroty głowy
	Niezbyt często		Drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezja		Omdlenia, parestezja
	Rzadko	Senność		Ból głowy	Bezsennność, zaburzenia snu
	Bardzo rzadko		Hipertonja, neuropatia obwodowa		
	Nieznana		Zaburzenia pozapiramidowe	Zawroty głowy	
<i>Zaburzenia oka</i>	Często		Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)		
	Rzadko				Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
	Nieznana			Widzenie na żółto, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Niezbyt często		Szumy uszne		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<i>Zaburzenia serca</i>	Często		Kołatanie serca		
	Niezbyt często	Bradykardia	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)		Tachykardia, zaburzenia rytmu serca
	Bardzo rzadko		Zawał mięśnia sercowego		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często		Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy		
	Niezbyt często		Niedociśnienie		Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne
	Bardzo rzadko		Zapalenie naczyń krwionośnych		

	Nieznana			Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często		Duszność		
	Niezbyt często	Kaszel	Kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa		Duszność
	Rzadko				Niewydolność oddechowa (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
	Bardzo rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc		Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często		Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)	Nudności	
	Niezbyt często		Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej		Biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcia
	Rzadko	Dolegliwości żołądkowe			Ból brzucha, zaparcia, niestrawność, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka
	Bardzo rzadko		Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł		
	Nieznana			Zapalenie trzustki, dolegliwości żołądkowe	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Rzadko				Nieprawidłowa czynność wątroby/ zaburzenia czynności wątroby
	Bardzo rzadko		Zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		
	Nieznana			Żółtaczką cholestatyczną, żółtaczką	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Niezbyt często		Łysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wzmożona potliwość, świąd, wysypka, wykwit skóry, pokrzywka		
	Rzadko	Wyprysk, wykwity skórne, toksyczne wykwity skórne			Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), rumień, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka
	Bardzo rzadko		Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego,		

			nadwrażliwość na światło		
	Nieznana		Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	Zespół toczniopodobny, reakcje nadwrażliwości na światło, zapalenie naczyń skóry, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Często		Obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni		
	Niezbyt często		Ból stawów, ból mięśni, ból pleców		Ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni
	Rzadko	Choroba zwyrodnieniowa stawów, ból ścięgna			Ból stawów, kurcze mięśni, ból kończyn
	Nieznana			Oslabienie	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Niezbyt często	Zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek)	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu		
	Nieznana			Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, cukromocz	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Niezbyt często		Impotencja, ginekomastia		Zaburzenia erekcji
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Bardzo często		Obrzęk		
	Często		Zmęczenie, osłabienie		
	Niezbyt często	Oslabienie	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie		Ból w klatce piersiowej
	Rzadko				Objawy grypopodobne, ból
	Nieznana			Gorączka	
<i>Badania diagnostyczne</i>	Niezbyt często		Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
	Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny			Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
	Nieznana			Zwiększenie stężenia triglicerydów	

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Niniejszy rozdział został oparty na udostępnionych Agencji danych rozliczeniowych przez Centrum e-Zdrowie (CEZ). Analiza została oparta o dane dotyczące wielkości i wartości refundacji leków zawierających skojarzenie substancji czynnych Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum – 4 produkty lecznicze Tolutris.

Refundacja preparatu w grupie wiekowej 65+ rozpoczęła się w 2024 r., jednak został on wtedy sfinansowany u pojedynczych pacjentów. Poniżej przedstawiono dostępne dane dla 2025 r.

Łączna kwota refundacji dla poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Tolutris w 2025 wynosi:

- Tolutris, tabl., 40 + 5 + 12,5 mg – [REDACTED] tyś PLN;
- Tolutris, tabl., 80 + 10 + 12,5 mg – [REDACTED] tyś PLN;
- Tolutris, tabl., 80 + 10 + 25 mg – [REDACTED] tyś PLN;
- Tolutris, tabl., 80 + 5 + 12,5 mg – [REDACTED] tyś PLN.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wartość refundacji i dopłat w 2025 r. do leków Tolutris (Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum) stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego [PLN].

Koszt	Pacjenci 18-64, poziom odpłatności bezpłatnie	Pacjenci 18-64, poziom odpłatności P30	Pacjenci 65+, poziom odpłatności bezpłatnie	Pacjenci 65+, poziom odpłatności P30	Łącznie
80 mg + 5 mg + 12,5 mg					
Liczba pacjentów	6	494	9	505	1014
Dopłata pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Refundacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
80 mg + 10 mg + 12,5 mg					
Liczba pacjentów	5	315	2	288	610
Dopłata pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Refundacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
80 mg + 10 mg + 25 mg					
Liczba pacjentów	9	346	10	386	751
Dopłata pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Refundacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
40 mg + 5 mg + 12,5 mg					
Liczba pacjentów	6	362	3	375	746
Dopłata pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Refundacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 5.05.2025)

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Porównanie kosztu produktu złożonego jednotabletkowego względem schematów wielotabletkowych

W niniejszym rozdziale zestawione zostały koszty schematu Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum w postaci potrójnego produktu złożonego względem preparatu złożonego Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum i oddzielnego preparatu jednoskładnikowego Amlodipini besilas. Do obliczeń uwzględniono ceny produktów złożonych oraz pojedynczych leków na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.

Koszty przedstawiono w postaci rocznego kosztu terapii pojedynczego pacjenta przy zastosowaniu preparatów złożonych Tolutris oraz preparatów zawierających pojedyncze substancje i preparatów złożonych z 2 substancji, w dawkach zgodnych z poszczególnymi prezentacjami Tolutris.

Tabela 11. Roczne koszty terapii 1 pacjenta: refundowane preparaty jednoskładnikowe vs. preparat złożony [PLN]

	Preparat podwójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) + Amlodipini besilas	Preparat potrójnie złożony Tolutris
80 mg + 5 mg + 12,5 mg		
Roczny koszt terapii pojedynczego pacjenta – perspektywa NFZ	356,32	280,27
Roczny koszt terapii pojedynczego pacjenta – wysokość dopłaty pacjenta	227,66	292,78
Roczny koszt terapii pojedynczego pacjenta – populacja 65+ (100% NFZ)	583,98	573,05
80 mg + 10 mg + 12,5 mg		
Roczny koszt terapii pojedynczego pacjenta – perspektywa NFZ	415,07	280,27
Roczny koszt terapii pojedynczego pacjenta – wysokość dopłaty pacjenta	245,42	292,78
Roczny koszt terapii pojedynczego pacjenta – populacja 65+ (100% NFZ)	660,49	573,05
80 mg + 10 mg + 25 mg		
Roczny koszt terapii pojedynczego pacjenta – perspektywa NFZ	415,07	280,27
Roczny koszt terapii pojedynczego pacjenta – wysokość dopłaty pacjenta	245,42	292,78
Roczny koszt terapii pojedynczego pacjenta – populacja 65+ (100% NFZ)	660,49	573,05
40 mg + 5 mg + 12,5 mg		
Roczny koszt terapii pojedynczego pacjenta – perspektywa NFZ	216,17	140,13
Roczny koszt terapii pojedynczego pacjenta – wysokość dopłaty pacjenta	127,16	153,43
Roczny koszt terapii pojedynczego pacjenta – populacja 65+ (100% NFZ)	343,33	293,56

Wysokość dopłat pacjentów jest wyższa przy stosowaniu preparatu potrójnie złożonego Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum w porównaniu do aktualnie refundowanych preparatów podwójnie złożonych Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum i preparatu jednoskładnikowego Amlodipini besilas.

Liczbę pacjentów stosujących w skojarzeniu substancje czynne Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum w postaci oddzielnych preparatów jednoskładnikowych lub produktu złożonego zawierającego 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd z produktem leczniczym zawierającym amlodypinę, określono na podstawie danych zawartych w Zintegrowanym Modelu Analitycznym CEZ (P1).

Liczbę pacjentów stosujących w skojarzeniu substancje czynne Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum określono na podstawie danych zawartych w Zintegrowanym Modelu Analitycznym CEZ (P1)

W latach 2019-2024 populacja pacjentów stosujących terapię Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum za pomocą oddzielnych preparatów jednoskładnikowych wynosiła ~2,3-4,2 tys.

W latach 2019-2024 populacja pacjentów stosujących terapię Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum za pomocą preparatów skojarzonych Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum i preparatu jednoskładnikowego Amlodipini besilas wynosiła ~71-84 tys.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 12. Liczba pacjentów z nadciśnieniem stosujących jednocześnie Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum w postaci oddzielnych preparatów

Rok	Populacja
2018	34
2019	4 228
2020	2 968
2021	2 941
2022	2 746
2023	2 544
2024	2 234
2025	1 001

Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 5.05.2025)

Tabela 13. Liczba pacjentów z nadciśnieniem stosujących jednocześnie Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum w postaci preparatów skojarzonych Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum i preparatu jednoskładnikowego Amlodipini besilas

Rok	Populacja
2018	1 796
2019	87 412
2020	75 617
2021	76 573
2022	74 848
2023	74 036
2024	71 913
2025	48 852

Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 5.05.2025)

Na podstawie powyższych danych, w ramach oszacowań BIA przyjęto arbitralne założenie, iż w przypadku objęcia refundacją preparatu Tolutris w ocenianym wskazaniu, terapię lekiem złożonym rozpocznie ~10% (7 600), 30% (22 800) lub 50% (38 000) pacjentów, którzy aktualnie stosują preparaty skojarzone Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum i preparaty jednoskładnikowe Amlodipini besilas.

Perspektywa NFZ

Terapia za pomocą preparatu potrójnie złożonego Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum jest z perspektywy NFZ najtańsza i w zależności o przyjętej liczebności populacji (10%, 30%, 50%), roczna kwota refundacji wynosi:

- 40 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 1,1 mln PLN (10% populacji) do 8,2 mln PLN (50% populacji);
- Pozostałe dawki – od 2,1 mln PLN (10% populacji) do 10,7 mln PLN (50% populacji);

Terapia za pomocą aktualnie refundowanych preparatów skojarzonych Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum i preparatu jednoskładnikowego Amlodipini besilas analizowanej populacji kosztowałaby płatnika:

- 40 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 1,6 mln PLN (10% populacji) do 5,3 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 2,7 mln PLN (10% populacji) do 13,5 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 12,5 mg - od 3,2 mln PLN (10% populacji) do 15,8 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 25 mg - od 3,2 mln PLN (10% populacji) do 15,8 mln PLN (50% populacji);

Oszczędność NFZ dla poszczególnych analizowanych dawek wynoszą:

- 40 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 0,5 mln PLN (10% populacji) do 2,9 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 0,5 mln PLN (10% populacji) do 2,9 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 12,5 mg - od 1 mln PLN (10% populacji) do 5 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 25 mg - od 1 mln PLN (10% populacji) do 5 mln PLN (50% populacji);

Perspektywa pacjenta

Terapia za pomocą preparatu potrójnie złożonego jednocześnie Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum jest z perspektywy pacjenta jest droższa niż leczenie za pomocą refundowanych preparatów skojarzonych Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum i preparatu jednoskładnikowego Amlodipini besilas. Dodatkowe wydatki wynoszą:

- 40 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 0,2 mln PLN (10% populacji) do 1 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 0,5 mln PLN (10% populacji) do 2,5 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 12,5 mg - od 1 mln PLN (10% populacji) do 5 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 25 mg - od 1 mln PLN (10% populacji) do 5 mln PLN (50% populacji);

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyniki BIA. Oszacowane roczne koszty terapii nadciśnienia tętniczego za pomocą substancji czynnych: Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum + Amlodipini besilas, w zależności od rodzaju wykorzystanych preparatów. Populacja 18-64 lata, poziom odpłatności refundacyjnej 30%

Typ i koszt stosowanej terapii [mln PLN]	Populacja		
	7 600 (10%)	22 800 (30%)	38 000 (50%)
80 mg + 5 mg + 12,5 mg			
Perspektywa NFA			
Preparat podwójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) + Amlodipini besilas	2,13	6,39	10,65
Lek potrójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum + Amlodipini besilas)	2,71	8,12	13,54
Różnica	-0,58	-1,73	-2,89
Perspektywa płatnika			
Preparat podwójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) + Amlodipini besilas	1,73	5,19	8,65

Lek potrójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum + Amlodipini besilas)	2,23	6,68	11,13
Różnica	0,49	1,48	2,47
80 mg + 10 mg + 12,5 mg			
Perspektywa NFZ			
Preparat podwójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) + Amlodipini besilas	2,13	6,39	10,65
Lek potrójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum + Amlodipini besilas)	3,16	9,48	15,80
Różnica	-1,03	-3,09	-5,15
Perspektywa płatnika			
Preparat podwójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) + Amlodipini besilas	1,87	5,60	9,33
Lek potrójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum + Amlodipini besilas)	2,23	6,66	11,13
Różnica	0,36	1,08	1,80
80 mg + 10 mg + 25 mg			
Perspektywa NFZ			
Preparat podwójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) + Amlodipini besilas	2,13	6,39	10,65
Lek potrójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum + Amlodipini besilas)	3,16	9,48	15,80
Różnica	-1,03	-3,09	-5,15
Perspektywa płatnika			
Preparat podwójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) + Amlodipini besilas	1,87	5,60	9,33
Lek potrójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum + Amlodipini besilas)	2,23	6,66	11,13
Różnica	0,36	1,08	1,80
40 mg + 5 mg + 12,5 mg			
Perspektywa NFZ			
Preparat podwójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) + Amlodipini besilas	1,06	3,19	5,32
Lek potrójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum + Amlodipini besilas)	1,64	4,93	8,21
Różnica	-0,58	-1,73	-2,89
Perspektywa pacjenta			

Preparat podwójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) + Amlodipini besilas	0,97	2,90	4,83
Lek potrójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum + Amlodipini besilas)	1,17	3,50	5,83
Różnica	0,20	0,60	1,00

Populacja 65+

W populacji 65+ całość kosztów leczenia ponosi płatnik publiczny.

Terapia za pomocą preparatu potrójnie złożonego Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum, jest droższe względem terapii za pomocą refundowanych preparatów podwójnie złożonych (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) i jednoskładnikowego preparatu Amlodipini besilas. Dodatkowe wydatki wynoszą:

- 40 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 0,78 mln PLN (10% populacji) do 3,89 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 1,08 mln PLN (10% populacji) do 5,37 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 12,5 mg - od 1,39 mln PLN (10% populacji) do 6,95 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 25 mg - od 1,39 mln PLN (10% populacji) do 6,95 mln PLN (50% populacji);

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wyniki BIA. Oszacowane roczne koszty terapii nadciśnienia tętniczego za pomocą substancji czynnych: Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum + Amlodipini besilas, w zależności od rodzaju wykorzystanych preparatów. Populacja 65+ lata, poziom odpłatności refundacyjnej 100%

Typ i koszt stosowanej terapii [mln PLN]	Populacja		
	7 600 (10%)	22 800 (30%)	38 000 (50%)
80 mg + 5 mg + 12,5 mg			
Perspektywa NFA			
Preparat podwójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) + Amlodipini besilas	3,86	11,58	19,3
Lek potrójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum + Amlodipini besilas)	4,94	14,8	24,67
Różnica	1,08	3,22	5,37
80 mg + 10 mg + 12,5 mg			
Perspektywa NFZ			
Preparat podwójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) + Amlodipini besilas	4	11,99	19,98
Lek potrójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum + Amlodipini besilas)	5,39	16,14	26,93
Różnica	1,39	4,15	6,95
80 mg + 10 mg + 25 mg			
Perspektywa NFZ			
Preparat podwójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) + Amlodipini besilas	4	11,99	19,98
Lek potrójnie złożony (Telmisartanum +	5,39	16,14	26,93

Hydrochlorothiazidum + Amlodipini besilas)			
Różnica	1,39	4,15	6,95
40 mg + 5 mg + 12,5 mg			
Perspektywa NFZ			
Preparat podwójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) + Amlodipini besilas	2,03	6,09	10,15
Lek potrójnie złożony (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum + Amlodipini besilas)	2,81	8,43	14,04
Różnica	0,78	2,34	3,89

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.) oraz art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, pismem z dnia 30.03.2025 r. znak PLR2.4504.354.2025.DG (data wpływu do AOTMiT: 30.03.2025 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum;

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL.

Aktualnie zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. w Polsce finansowane są 4 produkty lecznicze zawierające ww. skojarzenie:

- Tolutris, tabl., 40 + 5 + 12,5 mg, 28 tabl., GINT 03838989764234;
- Tolutris, tabl., 80 + 10 + 12,5 mg, 28 tabl., GINT 03838989764241;
- Tolutris, tabl., 80 + 10 + 25 mg, 28 tabl., GINT 03838989764289;
- Tolutris, tabl., 80 + 5 + 12,5 mg, 28 tabl., GINT 03838989764319.

Produkty te zostały objęte refundacją od dnia 1 kwietnia 2025 r. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Zostały dołączone do grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone z poziomem odpłatności 30%. Wraz z objęciem refundacją ww. produkty lecznicze zostały ujęte w wykazie D2 i tym samym są dostępne bezpłatnie dla osób, które ukończyły 65. rok życia, podobnie jak inne refundowane produkty złożone z ww. grupy limitowej.

Wskazanie zarejestrowane tych produktów złożonych obejmuje terapię zastępczą 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.

Celem niniejszego zlecenia jest zatem ocena stosowania produktów złożonych zawierających w składzie telmisartan, amlodypinę (w postaci amlodypiny bezyłanu) i hydrochlorotiazidu w leczeniu nadciśnienia tętniczego bez uprzedniego stosowania składników złożenia w osobnych produktach, co wykracza poza zapisy rejestracyjne tych leków refundowanego w Polsce.

Tolutris (Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum) jest kolejnym refundowanym produktem złożonym zawierających 3 substancje: antagonistę angiotensyny II (sartan), amlodypinę i hydrochlorotiazyd. Obecnie refundowane są również produkty Valtricom oraz Dipperam HCT będące połączeniem walsartanu z amlodypiną i hydrochlorotiazylem, które od 01.07.2023 r. - na podstawie pozytywnej opinii Rady Przejrzystości - refundowany jest również w nadciśnieniu tętniczym u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL.

Problem zdrowotny

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.

Według danych NFZ w 2020 r. w Polsce żyło ok. 9,9 mln dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym, w tym ok. 5,5 mln kobiet oraz 4,4 mln mężczyzn. Z kolei współczynnik chorobowości na 100 tys. dorosłej ludności wynosił 317,5.

Alternatywne technologie medyczne

Produkty lecznicze złożone zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produkty leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę.

Analiza skuteczności

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki badań odnalezionych w ramach prac nad raportem nr OT.422.1.28.2023, dotyczącym oceny wybranych produktów złożonych we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL.

Do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: **Weisser 2019** oraz **Parati 2021** – oceniające skuteczność tabletek złożonych pod względem stosowania się do terapii nadciśnienia, trwania pacjenta w terapii oraz osiągania docelowego ciśnienia krwi w porównaniu do schematu leczenia z zastosowaniem produktów w wolnych skojarzeniach.

Autorzy przeglądów Weisser 2019 i Parati 2020 wykazali, że stosowanie SCP wpływało na lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz wytrwanie pacjenta w terapii, a w konsekwencji przekładało się na poprawę kontroli ciśnienia krwi w porównaniu do stosowania kilku tabletek jednocześnie.

Analiza bezpieczeństwa

Włączone przeglądy systematyczne Weisser 2019 oraz Parati 2021 nie przeprowadziły oceny bezpieczeństwa.

Rekomendacje kliniczne

Opisano 3 dokumenty wytycznych (PTNT 2024, ESC 2024 i ESH 2023), w których odniesiono się do kwestii stosowania preparatów złożonych (ang. *fixed dose/poly pill/single pill*) w 1. linii leczenia nadciśnienia tętniczego.

Polskie i europejskie rekomendacje (PTNT 2024, ESC 2024 i ESH 2023) zalecają **rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej w postaci pojedynczej tabletki**, co zgodnie z wytycznymi zapewnia wyższą skuteczność rozpoczęcia leczenia względem monoterapii. Zaobserwowano także, iż skojarzenia leków w małych dawkach są bardziej skuteczne niż maksymalna dawka stosowana w monoterapii.

Ponadto, autorzy wytycznych wskazują, że rozpoczynanie leczenia od terapii złożonej jednotabletkowej wiąże się z lepszym długoterminowym przestrzeganiem zaleceń lekarskich oraz redukcją ryzyka przerwania leczenia i niższym ryzykiem incydentów CV.

Wytyczne kliniczne swoje zalecenia dla stosowania produktów złożonych opierają głównie na przeglądach systematycznych dowodzących lepszego przestrzegania zaleceń lekarskich.

W kontekście analizowanego problemu decyzyjnego warto zwrócić uwagę, że w wytycznych klinicznych nie wskazuje się na konkretne produkty złożone, a jedynie na grupy substancji, które powinny być ze sobą połączone.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Koszty przedstawiono w postaci rocznego kosztu terapii pojedynczego pacjenta przy zastosowaniu preparatów złożonych Tolutris oraz preparatów zawierających pojedyncze substancje i preparatów złożonych z 2 substancji, w dawkach zgodnych z poszczególnymi prezentacjami Tolutris. W ramach oszacowań BIA przyjęto arbitralne założenie, iż w przypadku objęcia refundacją preparatu Tolutris w ocenianym wskazaniu, terapię lekiem złożonym rozpocznie ~10% (7 600), 30% (22 800) lub 50% (38 000) pacjentów, którzy aktualnie stosują preparaty skojarzone Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum i preparaty jednoskładnikowe Amlodipini besilas.

Perspektywa NFZ

Terapia za pomocą preparatu potrójnie złożonego Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum jest z perspektywy NFZ najtańsza i w zależności o przyjętej liczebności populacji (10%, 30%, 50%), roczna kwota refundacji wynosi:

- 40 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 1,1 mln PLN (10% populacji) do 8,2 mln PLN (50% populacji);
- Pozostałe dawki – od 2,1 mln PLN (10% populacji) do 10,7 mln PLN (50% populacji);

Terapia za pomocą aktualnie refundowanych preparatów skojarzonych Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum i preparatu jednoskładnikowego Amlodipini besilas analizowanej populacji kosztowałaby płatnika:

- 40 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 1,6 mln PLN (10% populacji) do 5,3 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 2,7 mln PLN (10% populacji) do 13,5 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 12,5 mg - od 3,2 mln PLN (10% populacji) do 15,8 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 25 mg - od 3,2 mln PLN (10% populacji) do 15,8 mln PLN (50% populacji);

Oszczędność NFZ dla poszczególnych analizowanych dawek wynoszą:

- 40 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 0,5 mln PLN (10% populacji) do 2,9 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 0,5 mln PLN (10% populacji) do 2,9 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 12,5 mg - od 1 mln PLN (10% populacji) do 5 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 25 mg - od 1 mln PLN (10% populacji) do 5 mln PLN (50% populacji);

Perspektywa pacjenta

Terapia za pomocą preparatu potrójnie złożonego jednocześnie Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum jest z perspektywy pacjenta jest droższa niż leczenie za pomocą refundowanych preparatów skojarzonych Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum i preparatu jednoskładnikowego Amlodipini besilas. Dodatkowe wydatki wynoszą:

- 40 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 0,2 mln PLN (10% populacji) do 1 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 0,5 mln PLN (10% populacji) do 2,5 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 12,5 mg - od 1 mln PLN (10% populacji) do 5 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 25 mg - od 1 mln PLN (10% populacji) do 5 mln PLN (50% populacji);

Populacja 65+

W populacji 65+ całość kosztów leczenia ponosi płatnik publiczny.

Terapia za pomocą preparatu potrójnie złożonego Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum, jest droższe względem terapii za pomocą refundowanych preparatów podwójnie złożonych (Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum) i jednoskładnikowego preparatu Amlodipini besilas. Dodatkowe wydatki wynoszą:

- 40 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 0,78 mln PLN (10% populacji) do 3,89 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 5 mg + 12,5 mg – od 1,08 mln PLN (10% populacji) do 5,37 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 12,5 mg - od 1,39 mln PLN (10% populacji) do 6,95 mln PLN (50% populacji);
- 80 mg + 10 mg + 25 mg - od 1,39 mln PLN (10% populacji) do 6,95 mln PLN (50% populacji);

Opinia ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych, uzyskane w trakcie prac nad raportem nr OT.422.1.28.2023, dotyczącym oceny wybranych produktów złożonych we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL.

Ankietowani eksperci kliniczni zgodnie wskazali, że inicjowanie leczenia nadciśnienia preparatami złożonymi jest zasadne. Prof. dr hab. Andrzej Januszewicz, dr hab. n. med. Jacek Lewandowski oraz prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek podkreślają, że aktualne wytyczne zalecają takie postępowanie. Dr hab. n. med. Jacek Lewandowski wskazuje, że stosowanie terapii złożonych przynosi wiele korzyści, dotyczących m.in. bezpieczeństwa terapii, szybkości osiągania celu terapeutycznego, ograniczenia liczby powikłań sercowo-naczyniowych oraz adherence. Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek wskazuje, że zgodnie z obecnymi wytycznymi należy rozpoczynać terapię od leków dwuskładnikowych, a następnie w razie potrzeby intensyfikacji leczenia stosować preparaty 3-składnikowe. Podkreśla, że jest to uproszczenie schematu leczenia, co wspiera stosowanie się pacjentów do zaleceń.

Do możliwych problemów związanych ze stosowaniem preparatów złożonych w inicjowaniu terapii nadciśnienia eksperci wskazali trudności w dobraniu i modyfikowaniu dawki.

Eksperti wskazali również trzy główne grupy pacjentów, u których preferowane jest rozpoczynanie leczenia preparatami jednoskładnikowymi: pacjenci z nieznacznie podwyższonym ciśnieniem (skurczowe maksymalnie 150 mm Hg), pacjenci z zespołem kruchości oraz osoby powyżej 80 roku życia.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Parati 2021	Parati G et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension. Hypertension. 2021;77:692–705.
Weisser 2019	Weisser B et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/ or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention (2020) 27:157–164

Rekomendacje kliniczne

ESC 2024	McEvoy J.W, McCarthy C.P., Bruno R.M., 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal (2024) 45, 3912–4018 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178
ESH 2023	Mancia G., Kreutz R., Brunstrom M., 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, Journal of Hypertension 2023, 41:1874–2071
PTNT 2024	Prejbisz A., Dobrowolski P., Doroszko A., Wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym w Polsce 2024 — stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Pozostałe publikacje

Czech 2020	Marcin Czech et al., Use of SPC in AH in Poland: The current practice and guidelines. Cardiology Journal 2022, Vol. 29, No. 3.
Dobrowolski 2022	Dobrowolski P et al. Struktura terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce w latach 2019-2021.
Prejbisz 2022	Prejbisz A et al. Rozpoczynanie i intensyfikacja terapii nadciśnienia tętniczego – ocena w rocznym okresie obserwacji
PRISMA 2020	Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 http://www.prisma-statement.org/

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
12	(((((single-pill[Title/Abstract]) OR (fixed-dose[Title/Abstract])) OR (polypill[Title/Abstract])) OR (SPC[Title/Abstract])) OR (FDC[Title/Abstract])) AND (((("Telmisartan"[Mesh]) OR (telmisarta*[Title/Abstract])) AND (("Amlodipine"[Mesh]) OR (Amlodipin*[Title/Abstract])) AND (("Hydrochlorothiazide"[Mesh]) OR (Hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]))))	23
11	((("Telmisartan"[Mesh]) OR (telmisarta*[Title/Abstract])) AND (("Amlodipine"[Mesh]) OR (Amlodipin*[Title/Abstract])) AND (("Hydrochlorothiazide"[Mesh]) OR (Hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]))	73
10	("Hydrochlorothiazide"[Mesh]) OR (Hydrochlorothiazid*[Title/Abstract])	9,752
9	Hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]	7,52
8	"Hydrochlorothiazide"[Mesh]	7,148
7	("Amlodipine"[Mesh]) OR (Amlodipin*[Title/Abstract])	6,727
6	Amlodipin*[Title/Abstract]	6,161
5	"Amlodipine"[Mesh]	4,368
4	("Telmisartan"[Mesh]) OR (telmisarta*[Title/Abstract])	3
3	telmisarta*[Title/Abstract]	2,802
2	"Telmisartan"[Mesh]	1,98
1	(((((single-pill[Title/Abstract]) OR (fixed-dose[Title/Abstract])) OR (polypill[Title/Abstract])) OR (SPC[Title/Abstract])) OR (FDC[Title/Abstract]))	21,411

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	single-pill.ab,hw,kf,ti.	1336
2	fixed-dose.ab,hw,kf,ti.	18338
3	polypill.ab,hw,kf,ti.	926
4	SPC.ab,hw,kf,ti.	9403
5	FDC.ab,hw,kf,ti.	4926
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	32084
7	telmisartan/	10488
8	"Telmisarta*".ab,hw,kf,ti.	10989
9	7 or 8	10989
10	amlodipine/	30574
11	"Amlodipin*".ab,hw,kf,ti.	34664
12	10 or 11	34664
13	hydrochlorothiazide/	23631
14	"Hydrochlorothiazid*".ab,hw,kf,ti.	27626
15	13 or 14	27626
16	9 and 12 and 15	1116
17	6 and 16	176
18	exp hypertension/	1036277
19	"hypertensio*".ab,hw,kf,ti.	1160639

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
20	18 or 19	1295892
21	17 and 20	161

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(FDC):ti,ab,kw OR (SCP):ti,ab,kw OR (polypill):ti,ab,kw OR (fixed-dose):ti,ab,kw OR (single-pill):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9864
#2	MeSH descriptor: [Telmisartan] explode all trees	648
#3	(Telmisarta*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1488
#4	#2 OR #3	1488
#5	MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees	1934
#6	(amlodipin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4275
#7	#5 OR #6	4275
#8	MeSH descriptor: [Hydrochlorothiazide] explode all trees	2348
#9	(hydrochlorothiazid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4085
#10	#8 OR #9	4129
#11	#10 AND #7 AND #4	77
#12	#1 AND #11	14

11.2. Produkty złożone refundowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Tabela 19. Produkty złożone refundowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone									
Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum	Tolutris, tabl., 40 + 5 + 12,5 mg	28 szt.	03838989764234	15,12	16,03	19,29	10,75	30%	11,77
Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum	Tolutris, tabl., 80 + 10 + 12,5 mg	28 szt.	03838989764241	30,24	32,05	37,51	21,50	30%	22,46
Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum	Tolutris, tabl., 80 + 10 + 25 mg	28 szt.	03838989764289	30,24	32,05	37,51	21,50	30%	22,46
Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum	Tolutris, tabl., 80 + 5 + 12,5 mg	28 szt.	03838989764319	30,24	32,05	37,51	21,50	30%	22,46
Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Dipperam HCT, tabl. powl., 10 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	05907626709339	15,13	16,04	21,50	21,50	30%	6,45
Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Dipperam HCT, tabl. powl., 10 + 160 + 25 mg	28 szt.	07613421033347	15,13	16,04	21,50	21,50	30%	6,45
Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Dipperam HCT, tabl. powl., 5 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	07613421033330	15,13	16,04	21,50	21,50	30%	6,45
Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Valtricom, tabl. powl., 10 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	03838989708610	19,70	20,88	26,34	21,50	30%	11,29
Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Valtricom, tabl. powl., 10 + 160 + 25 mg	28 szt.	03838989708634	19,70	20,88	26,34	21,50	30%	11,29
Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Valtricom, tabl. powl., 5 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	03838989708627	19,70	20,88	26,34	21,50	30%	11,29

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania