

Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom[®]) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

KRKA-POLSKA Sp. z o. o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa, Polska

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez KRKA-POLSKA Sp. z o. o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.2 Etiologia i patogenezę	10
2.3 Rozpoznawanie	12
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	13
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	16
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	18
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
2.8 Wybór populacji docelowej	27
3 Interwencja	28
3.1 Charakterystyka interwencji	28
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	28
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	29
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	29
3.1.4 Mechanizm działania	30
3.1.5 Przeciwwskazania	30
3.1.6 Przedawkowanie	31
3.1.7 Działania niepożądane	32
3.1.8 Kompetencje personelu.....	37
3.2 Status refundacyjny w Polsce	37
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Valtricom®.....	37
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Valtricom®.....	39
3.5 Rekomendacje refundacyjne	40
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMNT	40
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	46
4 Technologie opcjonalne	49
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania.....	49
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	50
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów.....	51
4.3.1 Amlodypina	51
4.3.2 Walsartan + hydrochlorotiazyd.....	53
5 Efekty zdrowotne	56
6 Rodzaj i jakość dowodów	58

7 Podsumowanie	59
Aneks 1. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	61
Spis rysunków.....	74
Spis tabel	75
Bibliografia	76

Wykaz skrótów i akronimów

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACE	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i>)
AEK	Analiza efektywności klinicznej
AHA	<i>American Heart Association</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARB	antagonisty receptora angiotensynowego (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>)
ASCVD	miażdżyca układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
CCB	antagonisty kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blocker</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD	przewlekła choroba nerek
CT	ciśnienie tętnicze
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
CVD	choroba układu sercowo-naczyniowego
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DBP	ciśnienie rozkurczowe krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
DCP	procedura zdecentralizowana (ang. <i>decentralized procedure</i>)
dhp	dihydropirydynowy
eGFR	szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EKG	elektrokardiografia
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HCTZ	hydrochlorotiazyd
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>)
HMOD	powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym (ang. <i>Hypertension-Mediated Organ Damage</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NT	nadciśnienie tętnicze
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PLN	polski złoty
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron

RAS	układ renina-angiotensyna
RP	Rada Przejrzystości
SBP	ciśnienie skurczowe krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SPC	lek złożony (ang. <i>single pill combination</i>)
TIA	incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
YLD	liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. <i>years lost due to disability</i>)
YLL	liczba utraconych lat życia (ang. <i>years of life lost</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych preparatu Valtricom® (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd), stosowanego w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

Problem zdrowotny

Nadciśnieniem tętniczym (NT) określa się ciśnienie skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. Przyjmuje się, że patogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa i w jej rozwoju bierze udział wiele powiązanych ze sobą układów i mechanizmów. Nadciśnienie tętnicze w większości przypadków przez wiele lat przebiega bezobjawowo. Charakterystyczne objawy przedmiotowe i podmiotowe pojawiają się dopiero w momencie występowania powikłań narządowych, będących następstwem wysokich wartości ciśnienia. Nadciśnieniu tętniczemu najczęściej towarzyszą inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, które występując łącznie potęgują swój wpływ na poziom ryzyka sercowo-naczyniowego. Nadciśnienie tętnicze wiąże się również z podwyższonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ponadto, w wielu badaniach zaobserwowano, że jakość życia chorych na nadciśnienie tętnicze jest gorsza względem zdrowych osób tj. z przeprowadzonych badań wynika, że jakość życia chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze (zarówno leczonych, jak i nieleczonych) jest niższa o około 10-20% względem osób zdrowych [Klocek 2010, Zygmontowicz 2011].

Epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze zaliczane jest do głównych problemów zdrowotnych, społecznych oraz ekonomicznych na całym świecie, w tym również w Polsce. Liczba osób z nadciśnieniem tętniczym rośnie, tj. jak podają dane WHO, wzrosła z około 600 milionów w 1980 roku do około miliarda w 2008 roku i prognozuje się, że do 2025 roku częstość występowania nadciśnienia tętniczego w populacji całego globu wzrośnie do 29,2% [Baszczuk 2014, WHO 2013, Kearney 2004]. Polska należy do krajów o stosunkowo wysokim odsetku chorych na nadciśnienie tętnicze [Baszczuk 2014]. Według wybranych polskich badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w latach 1997-2017, nadciśnienie tętnicze występuje u od 29% (NATPOL PLUS) do 45% (WOBASZ II) dorosłej populacji oraz nawet u 76% osób w wieku 65 r.ż. i powyżej (PolSenior).

Metody leczenia

Leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje leczenie nefarmakologiczne (zmianę stylu życia) oraz leczenie farmakologiczne.

Podstawą farmakoterapii nadciśnienia tętniczego są następujące grupy leków, które charakteryzują się podobną skutecznością w obniżaniu poziomu ciśnienia tętniczego i zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego oraz mogą być stosowane zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym:

- diuretyki tiazydowe;
- β -adrenolityki;
- antagonisty wapnia;
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE);
- antagonisty receptora angiotensynowego (ARB).

Wnioskowaną interwencję stanowi preparat trójlekowy, w którego skład wchodzi: antagonistą wapnia (amlodypina), antagonistą receptora angiotensynowego (walsartan) oraz diuretyk tiazydowy (hydrochlorotiazyd). Wśród połączeń preferowanych w wytycznych wymieniono połączenie ARB z CCB oraz połączenie ARB + diuretyk tiazydowy, czyli połączenia uwzględnione we wnioskowanym produkcie leczniczym.

Zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych, podkreślono, że leczenie pacjentów z NT należy rozpoczynać od terapii skojarzonej (jedynie w nielicznych przypadkach zaleca się rozpoczęcie leczenia od monoterapii). Terapia trójlekowa zalecana jest po niepowodzeniu terapii dwulekowej. W badaniach RCT wykazano, że terapia trójlekowa przyczynia się do zwiększenia kontroli CT w stosunku do połączeń dwulekowych. W wytycznych zwrócono szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych). SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Sytuacja refundacyjna

Preparat Valtricom® (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie z dnia 23.10.2019), w chwili obecnej, w przypadku leczenia nadciśnienia tętniczego, nie jest refundowany żaden 3-lekowy preparat, na liście refundacyjnej znajdują się jedynie preparaty proste (pojedyncze substancje) oraz preparaty złożone z dwóch substancji.

Wszystkie substancje czynne wchodzące w skład leku Valtricom® są aktualnie refundowane, przy czym w Polsce nie są refundowane żadne preparaty zawierające sam hydrochlorotiazyd. Refundowane są jedynie preparaty zawierające hydrochlorotiazyd w połączeniu z innymi substancjami, w tym preparaty zawierające walsartan + hydrochlorotiazyd.

Schemat PICO(S)

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazydem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi preparat złożony z trzech substancji (jedna tabletką) o składzie identycznym, jak preparat Valtricom®:
 - amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd: 5 mg + 160 mg + 12,5 mg;
 - amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd: 10 mg + 160 mg + 12,5 mg;
 - amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd: 10 mg + 160 mg + 25 mg;
- (C) komparatory, do których należy: terapia prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi:
 - amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd: 5 mg + 160 mg + 12,5 mg;
 - amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd: 10 mg + 160 mg + 12,5 mg;
 - amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd: 10 mg + 160 mg + 25 mg;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej;

- zmianę ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia.
- wszystkie zdarzenia niepożądane, jakie były raportowane (w odnalezionych publikacjach) w trakcie terapii przeciwnadciśnieniowej.
- (S) typ badań, tj.:
 - badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane;
 - efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej;
 - opracowania wtórne: prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwóch badaczy.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych preparatu Valtricom® (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd), stosowanego w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania połączenia amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazidu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- rodzaj badań klinicznych (S).

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nadciśnieniem tętniczym (NT) określa się ciśnienie skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. Ze względu na etiologię nadciśnienie tętnicze dzieli się na pierwotne (ICD-10: I10), w przypadku którego ciężko jest ustalić jednoznaczną przyczynę wzrostu ciśnienia, oraz wtórne (ICD-10: I15.0, I15.1, I15.2, I15.8, I15.9), czyli nadciśnienie o znanej przyczynie. Nadciśnienie pierwotne (samoistne) jest najczęściej występującym typem nadciśnienia (dotyczy $>90\%$ przypadków) [Szczeklik 2019].

W Tab. 1 przedstawiono klasyfikację nadciśnienia tętniczego, opartą na pomiarach ciśnienia tętniczego prowadzonych w gabinecie lekarskim [PTNT 2019].

Tab. 1. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego.

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

CT – ciśnienie tętnicze.

Źródło: PTNT 2019

2.2 Etiologia i patogeneza

Przyjmuje się, że patogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa i w jej rozwoju bierze udział wiele powiązanych ze sobą układów i mechanizmów [Kopczyński 2011, Szczeklik 2019]. Do głównych przyczyn rozwoju samoistnego nadciśnienia tętniczego zalicza się uwarunkowania genetyczne lub środowiskowe zaburzenia działania jednego lub kilku układów odpowiadających za regulację ciśnienia tętniczego [Szczeklik 2019].

Do czynników patogenetycznych, prowadzących do rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego zalicza się [Kopczyński 2011, Szczeklik 2019]:

- czynniki genetyczne – ciśnienie krwi zależy od wielu genów, przy czym każdy pojedynczy gen ma stosunkowo niewielki wpływ na ostateczny fenotyp. Do genów, które mogą odpowiadać za predyspozycje do rozwoju nadciśnienia tętniczego należą m.in. geny kodujące różne składowe układu RAA (układ renina-angiotensyna-aldosteron);

- układy regulacyjne:
 - układ RAA – jest jednym z kluczowych elementów w powstawaniu nadciśnienia tętniczego [Pizoń 2011]. Poprzez działanie angiotensyny II oraz aldosteronu wpływa na układ sercowo-naczyniowy, gospodarkę wodno-elektrolitową oraz ośrodkowy układ nerwowy;
 - układ współczulny – należy do najważniejszych układów odpowiedzialnych za krótkoterminową zmienność ciśnienia tętniczego. Wpływa on również na wysokość ciśnienia długoterminowego. Wzmocniona aktywność układu współczulnego prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego w wyniku zwiększenia: pojemności minutowej serca, oporu obwodowego (skurcz mięśni gładkich i naczyń), wolemii, wydzielania reniny i aktywności układu RAA;
 - peptydowe hormony natiuretyczne – ich niedobór może odgrywać rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Do efektów działania peptydów natiuretycznych, które przeciwdziałają różnym mechanizmom powodującym wzrost ciśnienia tętniczego zalicza się: rozkurcz naczyń, zwiększenie filtracji kłębuszkowej oraz wydalania sodu i wody, a także hamowanie działania angiotensyny II, aldosteronu, noradrenaliny, wazopresyny i endoteliny 1;
 - substancje wytwarzane przez komórki śródbłonna – komórki śródbłonna uwalniają substancje rozszerzające (PGI₂, tlenek azotu) i kurczące naczynia (endoteliny). Tlenek azotu należy do najbardziej aktywnych substancji rozszerzających naczynia. Jego niedobór prawdopodobnie przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Ponadto tlenek azotu przeciwdziała wpływowi endoteliny na ścianę naczyniową. Zachwiana równowaga między endoteliną a tlenkiem azotu, wpływająca na lokalną regulację napięcia ściany naczyniowej, może prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego.
- czynniki środowiskowe, które można podzielić na [Kopczyński 2011]:
 - czynniki nie poddające się modyfikacji:
 - wiek – nadciśnienie jest częstsze w starszych wiekowo grupach [Kawecka-Jaszcz 2007];
 - płeć – badania epidemiologiczne przeprowadzone w Polsce wykazały, że nadciśnienie tętnicze u kobiet występuje rzadziej lub z podobną częstością jak u mężczyzn [Kawecka-Jaszcz 2007];
 - czynniki etniczne – osoby czarnoskóre częściej wykazują zwiększone wartości ciśnienia tętniczego krwi [Lackland 2014];
 - czynniki poddające się modyfikacji:
 - otyłość – otyłość przyczynia się do wzrostu lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), spadku lipoproteiny wysokiej gęstości (HDL), zmniejsza tolerancję glukozy oraz zwiększa oporność na insulinę, co wpływa na podwyższenie ryzyka wystąpienia wysokiego ciśnienia krwi [NFZ 2019];

- wysokie spożycie soli kuchennej – nadmierne spożycie chlorku sodu jest uznawane za jeden z głównych czynników prowadzących do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Jednym z mechanizmów tego zjawiska jest retencja wody wywołana podażą dużych ilości sodu. Nadmierne spożycie soli przyczynia się do wzrostu objętości płynu pozakomórkowego i powstawania obrzęków, a także wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zawału serca oraz udaru mózgu [Łazarczyk 2016];
- niedobór potasu, wapnia, witamin w diecie;
- cukrzyca;
- dyslipidemia;
- mała aktywność fizyczna – regularna aktywność fizyczna przyczynia się do obniżenia ciśnienia tętniczego oraz do zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych względem siedzącego trybu życia [Szczeklik 2019];
- palenie tytoniu;
- nadmierne spożycie kawy i alkoholu;
- powtarzające się silne bodźce stresowe, które przyczyniają się do zwiększenia napięcia układu współczulnego [Szczeklik 2019].

2.3 Rozpoznawanie

Postępowania diagnostyczne obejmuje [Szczeklik 2019]:

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

W celu ustalenia wysokości ciśnienia tętniczego wykorzystuje się pomiary kliniczne, pomiary wykonane samodzielnie przez pacjenta oraz automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Przesiewowe badania, mające na celu wykrycie nieprawidłowości w zakresie wartości ciśnienia tętniczego, powinno się wykonywać ≥ 1 raz/rok u wszystkich dorosłych [Szczeklik 2019].

Badania diagnostyczne rekomendowane u chorych na NT można podzielić na [PTNT 2019]:

- podstawowe – konieczne do wykonania u każdego chorego z NT;
- dodatkowe – wykonywane w miarę dostępności u wszystkich chorych;
- rozszerzone – wykonywane u niektórych chorych w celu pogłębienia diagnostyki NT prowadzonej w ośrodkach referencyjnych.

Wyniki badań podstawowych dostarczają informacji odnośnie obecności powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Badania dodatkowe przeprowadza się m.in. w celu

pełniejszej oceny powikłań narządowych NT. Natomiast badania rozszerzone mają na celu wykrycie niektórych powikłań narządowych i zwykle są konieczne dla ustalenia lub wykluczenia wtórnych postaci NT [PTNT 2019]. W Tab. 2 zestawiano badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Tab. 2. Badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego.

Badania podstawowe (wszyscy chorzy na NT)	Badania dodatkowe (wszyscy chorzy na NT w miarę dostępności)	Badania rozszerzone (w zależności o d wskazań)
Morfologia krwi	USG nerek z oceną dopplerowską przepływów w tętnicach nerkowych	Badanie USG tętnic szyjnych
Stężenie glukozy w osoczu na czczo lub doustny test obciążenia glukozą	Badanie echokardiograficzne	Wydalenie sodu i potasu w moczu
Stężenie w surowicy: sodu, potasu, cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, LDL, trójglicerydów, kreatyniny (oszacowanie wielkości filtracji kłębuszkowej), kwasu moczowego, hormonu tyreotropowego, aktywność aminotransferazy alaninowej	Obliczenie wskaźnika albumina/kreatynina (próbka moczu)	24-godzinna rejestracja EKG w przypadku zaburzeń rytmu serca
Badanie ogólne moczu	Obliczenie wskaźnika aldosteronowo-reninowego po 2 godzinach pionizacji (chorzy z NT 2. i 3. stopnia)	Badanie wskaźnika kostka-ramię
Ocena albuminurii	Badanie dna oka (chorzy z NT 2. i 3. stopnia)	Badanie prędkości fali tętna
badanie EKG (12-odprowadzeniowy)	Jakościowa ocena białkomoczu u kobiet w okresie rozrodczym	Dalsze poszukiwanie uszkodzeń mózgu, serca, nerek i naczyń

EKG – elektrokardiografia; HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*); LDL – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*); NT – nadciśnienie tętnicze; USG – ultrasonografia.

Źródło: PTNT 2019

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Nadciśnienie tętnicze w większości przypadków przez wiele lat przebiega bezobjawowo, przez co nie ma charakterystycznego obrazu klinicznego tego schorzenia. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą [Szczeklik 2019]:

- ból głowy – najczęściej o charakterze pulsującym;

- zaburzenia snu;
- łatwe męczenie się.

Charakterystyczne objawy przedmiotowe i podmiotowe pojawiają się dopiero w momencie występowania powikłań narządowych, będących następstwem wysokich wartości ciśnienia [Mirczak 2014].

Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Nadciśnienie tętnicze pierwotne może mieć różny przebieg – u niektórych chorych od razu ma charakter utrwalony i prowadzi do powikłań narządowych, u innych nie powoduje takich powikłań przez długi czas [Szczeklik 2019].

Powikłane nadciśnienie może prowadzić do [Szczeklik 2019]:

- przerostu lewej komory oraz niewydolności serca;
- przyspieszonego rozwoju miażdżycy w tętnicach: szyjnych, wieńcowych, nerkowych oraz kończyn dolnych;
- zwiększenia sztywności naczyń;
- zawału serca;
- udaru mózgu;
- upośledzenia czynności nerek oraz ich niewydolności;
- rozwarstwienia aorty;
- zmian w naczyniach siatkówki.

Nadciśnienie tętnicze wiąże się również z podwyższonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – zwiększenie wartości ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg lub rozkurczowego o 10 mm Hg prowadzi do około dwukrotnie większego ryzyka zgonu [Szczeklik 2019].

Nadciśnieniu tętniczemu najczęściej towarzyszą inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, które występując łącznie potęgują swój wpływ na poziom ryzyka sercowo-naczyniowego. Dlatego też, jak podkreślono w wytycznych ESC/ESH, określenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (tj. prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w określonym czasie) jest ważnym elementem procesu stratyfikacji ryzyka u osób z nadciśnieniem tętniczym [ESC/ESH 2018]. Stosowanych jest wiele systemów oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. W europejskich wytycznych, dotyczących zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego, zaleca się wykorzystanie skali oceny ryzyka wieńcowego – *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) – skala, która została opracowana na podstawie danych uzyskanych z dużej, reprezentatywnej populacji europejskiej [ESC/ESH 2018]. W Polsce odpowiada jest skala Pol-SCORE 2015 [PTNT 2019].

W Tab. 3 podsumowano czynniki wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Tab. 3. Czynniki wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Czynniki demograficzne i parametry laboratoryjne	Bezobjawowe powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym	Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego lub choroba nerek
<ul style="list-style-type: none"> • Płeć (mężczyźni > kobiety); • Wiek; • Palenie tytoniu (obecnie lub w przeszłości); • Stężenie cholesterolu całkowitego i HDL; • Kwas moczowy; • Cukrzyca; • Nadwaga lub otyłość; • Rodzinne występowanie przedwczesnej CVD (mężczyźni < 55 lat, kobiety < 65 lat); • Nadciśnienie tętnicze o wczesnym początku u rodziców lub w rodzinie; • Wczesna menopauza; • Siedzący tryb życia; • Czynniki psychosocjalne i socjoekonomiczne; • Częstość akcji serca (spoczynkowa wartość > 80 uderzeń na minutę). 	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost sztywności naczyniowej; • Przerost lewej komory w EKG; • Przerost lewej komory w echokardiografii; • Mikroalbuminuria lub podwyższony wskaźnik albumina-kreatynina w próbce moczu; • Umiarkowana CKD z eGFR >30-59 ml/min/1,73 m² lub ciężka CKD z eGFR <30 ml/min/1,73 m²; • Wskaźnik kostka-ramię <0,9; • Zaawansowana retinopatia: wylewy lub wysięki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. 	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba naczyń mózgowych: udar niedokrwienny, krwawienie domózgowe, TIA; • Choroba wieńcowa: zawał serca, dławica piersiowa, rewaskularyzacja; • Obecność blaszek miażdżycowych w badaniach obrazowych; • Niewydolność serca; • Choroba tętnic obwodowych; • Migotanie przedsionków.

CKD – przewlekła choroba nerek; CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; EKG – elektrokardiografia; HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*); TIA – incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego.

Źródło: ESC/ESH 2018

W czasie ostatnich dziesięcioleci poprawiła się przeżywalność pacjentów ze stanami nagłymi w nadciśnieniu tętniczym [ESC/ESH 2018]. Nawet niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego przyczynia się do zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonu [Szczeklik 2019].

Jakość życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

W wielu badaniach zaobserwowano, że jakość życia chorych na nadciśnienie tętnicze jest gorsza względem zdrowych osób, tj. z przeprowadzonych badań wynika, że jakość życia chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze (zarówno leczonych, jak i nieleczonych) jest niższa o około 10-20% względem osób zdrowych [Klocek 2010, Zygmuntowicz 2011]. Niższą jakość życia odnotowano przede wszystkim w domenach dotyczących funkcjonowania fizycznego, aktywności związanej ze stanem zdrowia, energii życiowej i ogólnej oceny zdrowia [Zygmuntowicz 2011]. W badaniu Raskeliene 2009 wykazano, że różnice w zakresie jakości życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, względem pacjentów zdrowych, zanikają w przypadku efektywnego leczenia nadciśnienia tętniczego. Natomiast w przypadku pacjentów leczonych nieefektywnie, poza wyżej wymienionymi domenami, gorszą ocenę

jakości życia zaobserwowano również w zakresie dotyczącej stanu emocjonalnego [Raskeliene 2009, Zygmuntowicz 2011].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze zaliczane jest do głównych problemów zdrowotnych, społecznych oraz ekonomicznych na całym świecie, w tym również w Polsce. Według danych WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) problem nadciśnienia tętniczego dotyczy prawie 1 mld ludzi w wieku powyżej 25 lat [Baszczuk 2014]. Liczba osób z nadciśnieniem tętniczym rośnie, tj. jak podają dane WHO wzrosła z około 600 milionów w 1980 roku do około miliarda w 2008 roku i prognozuje się, że do 2025 roku częstość występowania nadciśnienia tętniczego w populacji całego globu wzrośnie do 29,2% (wówczas nadciśnienie tętnicze będzie dotyczyć około 1,650 mld osób) [Baszczuk 2014, WHO 2013, Kearney 2004]. Nadciśnienie tętnicze wykazuje zróżnicowane rozpowszechnienie w poszczególnych regionach i krajach świata, tj. wg danych WHO najczęściej występuje w Afryce (~46% populacji) a najrzadziej na kontynentach amerykańskich (~35% populacji) [Baszczuk 2014, WHO 2013].

Polska należy do krajów o stosunkowo wysokim odsetku chorych na nadciśnienie tętnicze [Baszczuk 2014]. W Polsce przeprowadzono kilka badań epidemiologicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego [NFZ 2019]:

- Pol-MONICA przeprowadzone w latach 1983/84, 1987/88 oraz 1992/93 – pierwsze standaryzowane badania epidemiologiczne koordynowane przez WHO;
- NATPOL I (1994 r.), NATPOL II (1997 r.), NATPOL III PLUS (2002 r.);
- WOBASZ (2003-2005);
- NATPOL 2011;
- PolSenior [Zdrojewski 2012];
- WOBASZ II (2013-2014);
- praca Małyszko 2019, w której opublikowano wyniki badania przeprowadzonego w 2017 roku w ramach międzynarodowej akcji screeningowej (*May Measurement Month 2017–MMM2017*) [Małyszko 2019].

Według danych *NCD Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC) w 2015 roku odsetek dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym w Polsce wynosił 38,1% wśród mężczyzn oraz 30,6% wśród kobiet. Według wybranych polskich badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w latach 1997-2017, nadciśnienie tętnicze występuje u od 29% (NATPOL PLUS) do 45% (WOBASZ II) dorosłej populacji oraz nawet u 76% osób w wieku 65 r.ż. i powyżej (PolSenior) [NFZ 2019] – patrz Tab. 4.

Według danych opublikowanych w ramach *Mapy potrzeb zdrowotnych*, rejestrowane współczynniki zapadalności i rozpowszechnienia wynosiły w 2016 r. odpowiednio 1,5 tys. oraz 27,9 tys. na 100 tys. mieszkańców [MPZ 2018].

Tab. 4. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce – wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych.

Badanie	Rok badania	Wielkość próby	Wiek respondentów	Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego
Pol-MONICA	1987-1988 oraz 1992-1993	389 z Warszawy	45-64	41%
		322 z Tarnobrzegu	45-64	42%
NATPOL II	1997	1664	18-91	44%
NATPOL III PLUS	2002	3051	18-94	29-36%
WOBASZ	2003-2005	14755	20-74	37%
NATPOL 2011	2011	2413	18-79	33%
PolSenior	2012	4929	65+	76%
WOBASZ II	2013-2014	6163	19-99	45%
MMW2017	2017	5843	18+	35%

Źródło: NFZ 2019, Baszczuk 2014

Obciążenie chorobą

W celu określenia obciążenia nadciśnieniem tętniczym wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. DALY wyrażone jest jako suma YLL oraz YLD. Miara YLL – liczba utraconych lat życia (ang. *years of life lost*), odpowiada liczbie zgonów pomnożonej przez standardową oczekiwaną długość życia w wieku, w którym nastąpił zgon. Natomiast miara YLD – liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *years lost due to disability*), bierze pod uwagę liczbę nowych przypadków w określonym czasie pomnożoną przez przeciętny czas trwania choroby oraz współczynnik określający nasilenie choroby (w skali od 0 – pełne zdrowie, do 1 – zgon) [WHO DALY].

W Tab. 5 przedstawiono wartości wskaźników DALY, YLL oraz YLD raportowane na stronie WHO dla 2016 roku [WHO DALY 2016]. Na stronie WHO nadciśnienie tętnicze wyrażono jako chorobę nadciśnieniową serca (ang. *hypertensive heart disease*). W 2016 roku, w Polsce, nadciśnienie tętnicze związane było z utratą 60,5 tys. DALY.

Tab. 5. Wartość wskaźnika DALY/YLL/YLD dla nadciśnienia tętniczego.

Region	Wartość DALY	Wartość YLL	Wartość YLD
Cały świat	19 101 tys.	17 722 tys.	1 379 tys.
Polska	60,5 tys.	46,3 tys.	14,2 tys.

DALY – lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*); YLD – liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *years lost due to disability*); YLL – liczba utraconych lat życia (ang. *years of life lost*).

W badaniu przeprowadzonym w 1999 roku (badanie oceniające całkowite nakłady finansowe z przebiegu leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce – program PENT), oszacowano, że wartość obciążenia ekonomicznego związanego z nadciśnieniem tętniczym wynosi około 14 mld PLN rocznie, w tym 30,8% stanowią wydatki ponoszone na konsultacje lekarskie; 26,6% koszty utraconej produktywności; 21% koszty związane z hospitalizacją; 11,4% wydatki na badania laboratoryjne oraz 10,2% wydatki na leki [Paczkowska 2012].

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Podstawowym celem leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest [PTNT 2019]:

- zmniejszenie śmiertelności oraz globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych;
- obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości uznanych za docelowe lub, jeśli jest to niemożliwe, do wartości najbardziej zbliżonych do prawidłowych.

Leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje leczenie nefarmakologiczne oraz leczenie farmakologiczne [PTNT 2019].

Leczenie nefarmakologiczne

Leczenie nefarmakologiczne polega na wdrożeniu zmian w stylu życia, które przyczyniają się do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego, zwiększają skuteczność leków hipotensyjnych, mogą przyczynić się do redukcji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz zapobiegają rozwojowi NT u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym.

Do zmian stylu życia spełniających powyższe kryteria zalicza się [PTNT 2019]:

- normalizację masy ciała;
- stosowanie odpowiedniej diety tj. zmniejszone spożywanie tłuszczów i zwiększone spożywanie warzyw i owoców;
- ograniczenie spożycia alkoholu i soli;
- zaprzestanie palenia tytoniu;
- zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej.

Ze względu na niedostateczne stosowanie się pacjentów do powyższych zaleceń, ich rekomendacja nie powinna opóźnić wprowadzenia farmakoterapii, zwłaszcza u chorych z uszkodzeniami narządowymi lub z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [PTNT 2019].

Leczenie farmakologiczne

Skuteczna kontrola docelowego ciśnienia tętniczego jest najistotniejszym warunkiem osiągnięcia podstawowych celów leczenia NT. U większości pacjentów, obok zmian stylu życia, konieczne jest zastosowanie w tym celu leczenia farmakologicznego [PTNT 2019].

U chorych z nadciśnieniem tętniczym I stopnia, charakteryzujących się niskim bądź umiarkowanym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (≤ 2 czynniki ryzyka), jedyną terapią przez pierwsze trzy miesiące jest modyfikacja stylu życia, dopiero, w razie

niepowodzenia tej formy terapii, można dołączyć leki hipotensyjne. U pozostałych pacjentów zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej od razu, razem z modyfikacją stylu życia [PTNT 2019].

W wytycznych PTNT 2019 podkreślono, że wybór leku/leków hipotensyjnych powinien zależeć od następujących parametrów:

- wpływu leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego;
- istniejących subklinicznych uszkodzeń narządowych;
- obecności powikłań sercowo-naczyniowych, a także innych chorób towarzyszących;
- wieku i płci chorego;
- możliwości interakcji lekowych i działań niepożądanych;
- kosztu leków i możliwości finansowych pacjenta;
- wcześniejszego doświadczenie lekarza w terapii.

Podstawą farmakoterapii nadciśnienia tętniczego są następujące grupy leków [PTNT 2019]:

- diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne);
- B-adrenolityki (preferowane wazodylatacyjne i wybitnie kardioselektywne);
- antagoniści wapnia (CCB, preferowane pochodne dihydropirydynowe);
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE);
- antagoniści receptora angiotensynowego (ARB).

W wytycznych PTNT 2019 podkreślono, że ze względu na brak badań prospektywnych oceniających wpływ na śmiertelność i ryzyko sercowo-naczyniowe w terapii hipotensyjnej, aktualnie nie zaleca się stosowania w I i II rzucie leków z innych grup farmakologicznych [PTNT 2019].

Leki skojarzone

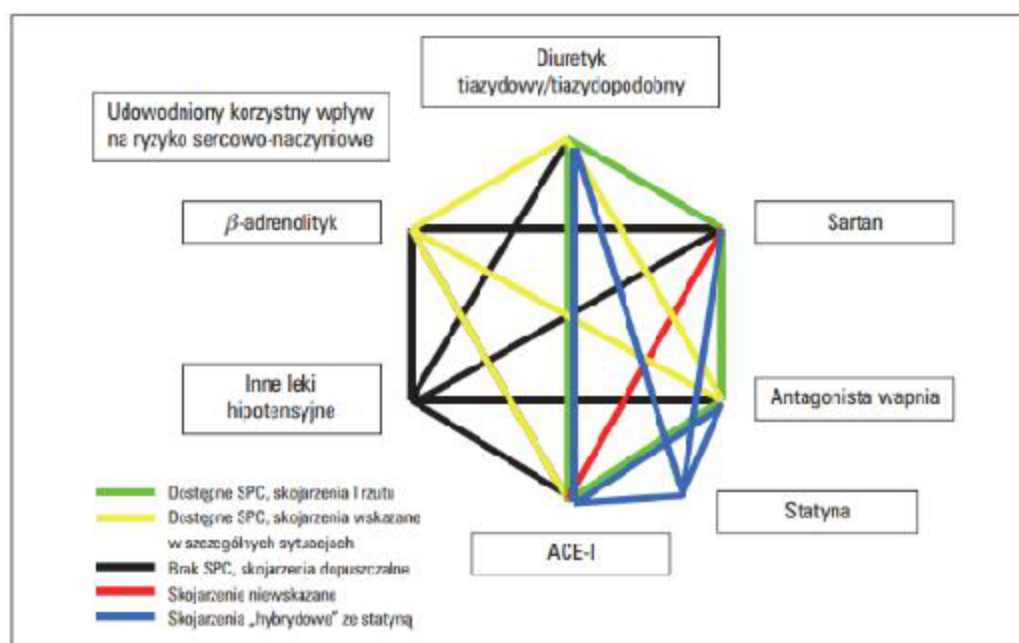
Leki z poszczególnych klas działają tylko poprzez jeden mechanizm, co w połączeniu z heterogenicznością populacji z nadciśnieniem tętniczym daje nieprzewidywalne spektrum ciśnienia krwi przy stosowaniu monoterapii. Dodatkowo, podawanie tylko jednego leku charakteryzującego się określonym mechanizmem działania, powoduje powstanie w organizmie odpowiedzi antagonistycznej, która w wyjątkowych przypadkach może znieść całkowicie działanie hipotensyjne [Sever 2011]. Badania i dane z rejestrów wskazują, że większość pacjentów potrzebuje przynajmniej 2 leków, by osiągnąć prawidłową kontrolę CT [Falaschetti 2009, Hansson 1998, Gradman 2010, Ruzicka 2001]. Co więcej, efekty związane z obniżaniem CT, osiągane przy równoległym podawaniu leków z różnych klas, nawet 5-krotnie mogą przewyższać te uzyskane przez zwiększanie dawki jednego leku [Wald 2009]. Ze względu na stosowanie niższych dawek oczekuje się również ograniczenia efektu wzrostu działań niepożądanych wraz ze wzrostem dawki, co jest charakterystyczne dla większości leków hipotensyjnych [Gradman 2010, Law 2003, Wald 2009]. Ponadto, w przypadku stosowania pojedynczej tabletki zawierającej kilka substancji czynnych względem stosowania wszystkich substancji czynnych w oddzielnych tabletkach, podkreśla się

znaczenie stosowania się pacjentów do zaleceń lekarzy (ang. *compliance*), tj. poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych [PTNT 2019].

Wyniki z badań klinicznych wskazują, że u około 60% pacjentów dobrą kontrolę ciśnienia można uzyskać za pomocą dwóch leków hipotensyjnych, a u kolejnych 20% uzyskuje się docelowe ciśnienie za pomocą trzech leków hipotensyjnych, pod warunkiem dobrego i długotrwałego stosowania się pacjentów do zaleceń terapeutycznych [PTNT 2019].

Nie wszystkie połączenia leków z poszczególnych klas uważane są za równoważne. Rys. 1 przedstawia zalecenia PTNT z 2019 roku, dotyczące połączeń klas leków w leczeniu hipotensyjnym (terapia dwulekowa). Wśród połączeń preferowanych wymieniono połączenie ARB z CCB oraz połączenie ARB + diuretyk tiazydowy, czyli połączenia uwzględnione we wnioskowanym produkcie leczniczym (Valtricom®).

Rys. 1. Połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej z uwzględnieniem ich przydatności i dostępności SPC.



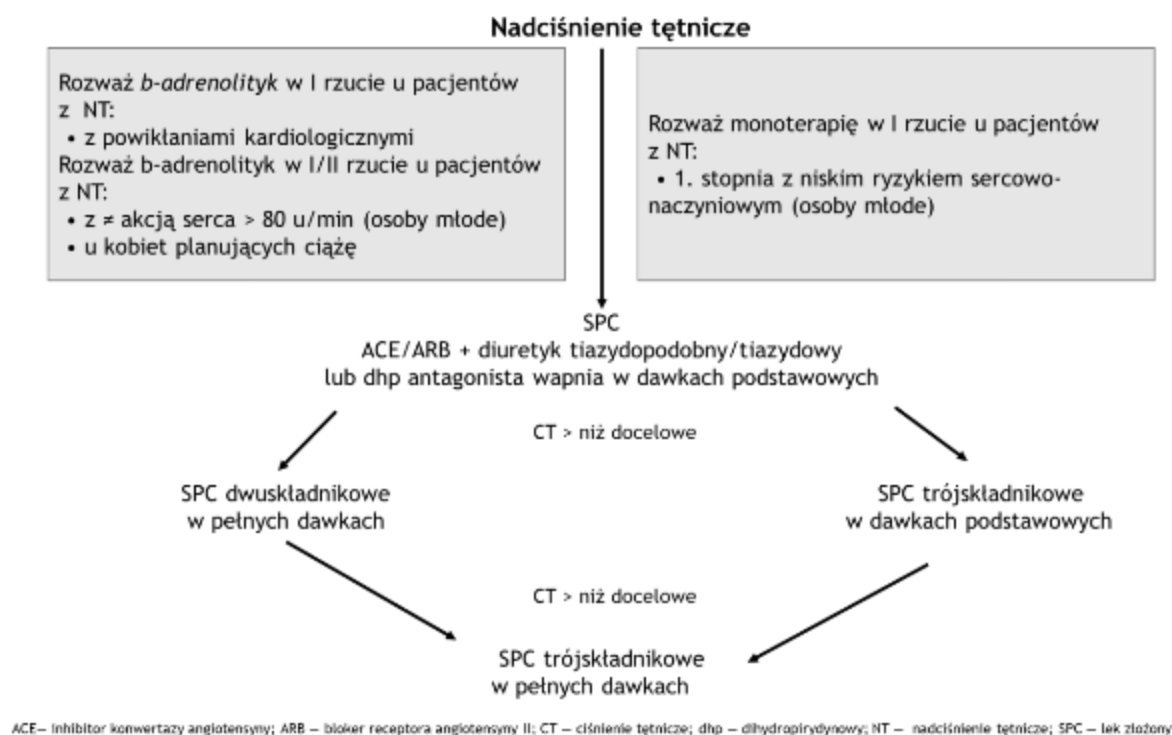
Źródło: PTNT 2019

Aktualny algorytm leczenia

Dotychczasowy algorytm leczenia zakładał możliwość rozpoczęcia leczenia NT od jednego (monoterapia) lub dwóch leków hipotensyjnych (terapia skojarzona dwulekowa lub lek złożony) z grup podstawowych, a następnie terapię stopniowaną z możliwością zamiany leku, zwiększania liczby lub dawek leku/leków. Jak wykazały wyniki badań epidemiologicznych, powyższe podejście umożliwiło uzyskanie kontroli ciśnienia u około 25% pacjentów z NT, a wśród osób deklarujących chęć leczenia – u około 40%, co wymusiło konieczność zmiany podejścia do zasad farmakoterapii hipotensyjnej [PTNT 2019]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, w najnowszych wytycznych (ESH/ESC 2018, PTNT 2019, ACC/AHA 2017), przedstawiono całkowicie nowy algorytm leczenia NT, zakładający rozpoczęcie terapii

u większości pacjentów od leku złożonego (SPC, *single pill combination*), dwuskładnikowego, i w drugim kroku - intensyfikację poprzez włączenie SPC trójskładnikowego. Rozpoczęcie leczenia od monoterapii zarezerwowano dla rzadkich, ściśle zdefiniowanych sytuacji [PTNT 2019]. Na Rys. 2 przedstawiono aktualny algorytm leczenia pacjentów z NT.

Rys. 2. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku poniżej 65 lat.



Źródło: PTNT 2019

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.10.2019. Poszukiwano wytycznych klinicznych, opisujących postępowanie w pierwotnym (samoistnym) nadciśnieniu tętniczym.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne, dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego:

- polskie wytyczne PTNT (Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego) z 2019 roku [PTNT 2019];
- europejskie wytyczne ESH (*European Society of Hypertension*) i ESC (*European Society of Cardiology*) z 2018 roku [ESH/ESC 2018];
- amerykańskie wytyczne ACC (*American College of Cardiology*) i AHA (*American Heart Association*) z 2017 roku [ACC/AHA 2017];
- brytyjskie wytyczne NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) z 2011 roku, zaktualizowane w 2019 roku [NICE 2019].

Tab. 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTNT 2019 (Polska)	<p>Docelowe ciśnienie tętnicze Zaleca się osiągnięcie wartości CT poniżej 140/90 mm Hg w ciągu 3 miesięcy, a następnie, po podjęciu takiej decyzji, szybkie osiągnięcie ostatecznego celu terapeutycznego – wartości poniżej 130/80 mm Hg.</p> <p>Wskazania do terapii hipotensyjnej</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku NT 1. stopnia należy wdrożyć postępowanie nefarmakologiczne, a decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii powinna zostać podjęta po dokonaniu pełnej stratyfikacji ryzyka pacjenta; • W przypadku NT 3. stopnia lub 2. stopnia, należy – obok postępowania nefarmakologicznego – niezwłocznie podjąć leczenie farmakologiczne, a pełną ocenę profilu ryzyka przeprowadzić w następnej kolejności; • Farmakoterapii hipotensyjnej nie zaleca się u osób z NT białego fartucha w przypadku braku uszkodzeń narządowych i/lub niskiego do umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego; • U pacjentów z wysokim prawidłowym CT (130-139/85-89 mm Hg) wskazane są jedynie zmiany stylu życia. <p>Leczenie nefarmakologiczne Polega na wdrożeniu zmian stylu życia tj. normalizacja masy ciała, zachowanie odpowiedniej diety, zwiększenie spożycia warzyw i owoców, ograniczenie spożycia alkoholu i soli, zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej.</p> <p>Leczenie farmakologiczne Podstawowe grupy leków stosowane w leczeniu hipotensyjnym to: diuretyki tiazydowe, β-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensynowego (ARB).</p> <p>Nowy algorytm leczenia hipotensyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoczęcie leczenia od monoterapii zarezerwowano dla rzadkich, ściśle zdefiniowanych sytuacji; • U większości pacjentów w wieku poniżej 65. r.ż. leczenie rozpoczyna się (krok pierwszy) od terapii skojarzonej za pomocą jednego z podstawowych SPC – ACE lub sartan w połączeniu z dhp antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym/ tiazydowym w dawkach podstawowych; • W razie nieosiągnięcia pierwszego celu terapeutycznego można (krok drugi) zwiększyć dawkę składowych wybranego SPC do pełnej lub zastosować SPC trójskładnikowe w dawkach podstawowych; • Dalsza intensyfikacja (krok trzeci) terapii polega na zwiększeniu dawek składowych wybranego SPC trójskładnikowego do pełnych (maksymalnych). <p>Podstawowymi połączeniami trójlekowymi, wykorzystywanymi w nowym algorytmie terapii hipotensyjnej i jednocześnie dostępnymi w Polsce w postaci trójlekowego SPC, są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACE + diuretyk tiazydopodobny + antagonistą wapnia; • ARB + diuretyk tiazydowy + antagonistą wapnia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku tych połączeń, w przeprowadzonych badaniach, wykazano zwiększenie kontroli CT w stosunku do połączeń dwulekowych. Analizy badań z randomizacją, wskazują także na korzyści w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego pierwszego z wymienionych połączeń.</p> <p>W wytycznych zaznaczono silną pozycję SPC (preferowane jest stosowanie jednej tabletki zawierającej wszystkie substancje względem kilku oddzielnych tabletek). Silna pozycja SPC wynika z licznych korzyści tej formy terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silniejszy efekt hipotensyjny; • Szybsze i częstsze uzyskanie kontroli CT; • Mniejsze dawki poszczególnych leków; • Lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych); • Mniejsza liczba tabletek; • Wygoda terapii; • Niższe koszty; • Poprawa przestrzegania zaleceń przez pacjenta; • Zmniejszenie inercji terapeutycznej.
ESH/ESC 2018 (Europa)	<p>Docelowe ciśnienie tętnicze</p> <p>U wszystkich pacjentów zaleca się, jako pierwszoplanowy cel terapii, obniżenie wartości CT do <140/90 mm Hg, a przy dobrej tolerancji leczenia, wartości CT powinny być obniżone do 130/80 mm Hg lub niższej u większości pacjentów.</p> <p>Wskazania do terapii hipotensyjnej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z NT 2. i 3. stopnia, niezależnie od poziomu ryzyka CV, równocześnie z wprowadzaniem zmian stylu życia (klasa I, poziom A). • U pacjentów z NT 1. stopnia: <ul style="list-style-type: none"> o zaleca się wprowadzenie zmian stylu życia w celu sprawdzenia, czy wartość CT się unormuje (klasa IIa, poziom B); o u pacjentów z niskim do umiarkowanego ryzykiem CV, a także bez cech HMOD, zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii, jeżeli po okresie zmian stylu życia CT jest nadal niekontrolowane (klasa I, poziom A); o u pacjentów z wysokim ryzykiem CV lub cechami HMOD, zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii, równoległe z wprowadzeniem zmian stylu życia (klasa I, poziom A). <p>Leczenie nefarmakologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ograniczenie spożycia soli i alkoholu, odpowiednia dieta, kontrolowanie ciężaru ciała, regularny wysiłek fizyczny (klasa I, poziom A); • Unikanie picia dużych ilości alkoholu w krótkim czasie (klasa III, poziom C); • Zaprzestanie palenia tytoniu (klasa I, poziom B).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Leczenie farmakologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory ACE, ARB, b-adrenolityki, CCB oraz diuretyki potwierdziły swoją skuteczność w redukcji CT i incydentów CV, dlatego też, wszystkie są zalecane jako podstawa strategii leczenia nadciśnienia tętniczego (klasa I, poziom A); • Terapia skojarzona jest zalecana u większości pacjentów do rozpoczynania leczenia. Zalecane połączenia powinny składać się z inhibitora RAS (inhibitor ACE lub ARB) z CCB lub diuretykiem. Można stosować również inne połączenia leków z pięciu głównych klas (klasa I, poziom A); • Zaleca się łączenie b-adrenolityków z którąkolwiek z pozostałych głównych klas leków, jedynie w sytuacji występowania jednoznacznych wskazań klinicznych, takich jak dławica piersiowa, przebyty zawał serca, niewydolność serca czy konieczność kontroli częstości akcji serca (klasa I, poziom A); • Zaleca się rozpoczynanie leczenia od dwulekowej terapii skojarzonej, najlepiej w postaci SPC. Wyjątek stanowią starsze osoby z zespołem kruchości oraz pacjenci z niskim ryzykiem CV z NT 1. stopnia (klasa I, poziom B); • Jeżeli CT nie jest kontrolowane przy terapii skojarzonej dwoma lekami, zaleca się intensyfikację leczenia do schematu trójlekowego, z reguły inhibitorem RAS z CCB oraz diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym, najlepiej w postaci SPC (klasa I, poziom A); • Jeżeli CT nie jest kontrolowane przy terapii skojarzonej trzema lekami, zaleca się intensyfikację leczenia poprzez dołączenie spironolaktonu lub, w razie nietolerancji, innych diuretyków, takich jak amilorid, lub wyższych dawek innych diuretyków, b-adrenolityku lub a-adrenolityku (klasa I, poziom B); • Nie zaleca się łączenia dwóch inhibitorów RAS (klasa III, poziom A). <p><i>Klasy</i></p> <p><i>Klasa I – Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne – jest zalecane/ jest wskazane</i></p> <p><i>Klasa II – Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu</i></p> <p><i>Klasa IIa – Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością – należy rozważyć</i></p> <p><i>Klasa IIb – Przydatność/skuteczność jest słabiej potwierdzona przez dowody/opinie – można rozważyć</i></p> <p><i>Klasa III – Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – nie zaleca się</i></p> <p><i>Poziomy</i></p> <p><i>Poziom A – Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i></p> <p><i>Poziom B – Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</i></p> <p><i>Poziom C – Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ACC/AHA 2017	<p>Docelowe ciśnienie tętnicze Ciśnienie $\leq 130/80$ mm Hg.</p> <p>Wskazania do terapii hipotensyjnej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów z NT 1. stopnia, u których 10-letnie ryzyko ASCVD jest $<10\%$, należy leczyć niefarmakologicznie i powtórzyć ocenę CT w ciągu 3-6 miesięcy (klasa I, poziom B-R); • Pacjentom z NT 1. stopnia, u których 10-letnie ryzyko ASCVD jest $\geq 10\%$, oraz pacjentom z NT 2. stopnia, należy wprowadzić leczenie hipotensyjne (w przypadku pacjentów z NT 2. stopnia należy zastosować leczenie skojarzone z dwóch środków przeciwnadciśnieniowych różnej klasy), w połączeniu z leczeniem niefarmakologicznym i powtórzyć ocenę CT w ciągu 1 miesiąca (klasa I, poziom B-R); • W przypadku pacjentów z bardzo wysokim CT ($\geq 180/110$ mm Hg), należy niezwłocznie wprowadzić leczenie hipotensyjne (klasa I, poziom B-R). <p>Leczenie niefarmakologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utrata masy ciała, odpowiednia dieta, ograniczenie spożycia soli i alkoholu, suplementacja potasu, zwiększona aktywność fizyczna (klasa I, poziom A). <p>Leczenie farmakologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do leków 1-go rzutu, stosowanych w leczeniu NT, zalicza się: diuretyki tiazydowe, CCB, inhibitory ACE lub ARB (klasa I, poziom A); • Pacjentom z NT 2. stopnia zalecane jest leczenie skojarzone z dwóch środków przeciwnadciśnieniowych różnej klasy (klasa I, poziom CE-O); • Stosowanie mono terapii uzasadnione jest u osób z NT 1. stopnia i docelowym CT $<130/80$ mm Hg (klasa II A, poziom CE-O); • Dawkowanie leków przeciwnadciśnieniowych raz dziennie, a nie wiele razy dziennie, jest korzystne dla poprawy przestrzegania zaleceń terapii przeciwnadciśnieniowej (klasa I, poziom B-R); • Stosowanie tabletek złożonych (jedna tabletkę zawierająca kilka substancji), względem stosowania kilku tabletek, jest przydatne w celu poprawy przestrzegania zaleceń terapii przeciwnadciśnieniowej (klasa IIa, poziom B-NR). <p><i>Klasy</i> <i>Klasa I (silna) – Pozytywna rekomendacja</i> <i>Klasa IIa (umiarkowana) – Stosowanie danej terapii jest rozsądne</i> <i>Klasa IIb (słaba) – Można rozważyć zastosowanie danej terapii</i> <i>Klasa III (brak korzyści) – Nie jest rekomendowana</i> <i>Klasa III (szkodliwa) – Potencjalnie szkodliwa</i></p> <p><i>Poziomy</i> <i>Poziom A – Dowody wysokiej jakości, dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i> <i>Poziom B-R – Dowody umiarkowanej jakości, dane pochodzące z ≥ 1 randomizowanych próby klinicznej lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Poziom B-NR – Dowody u miarkowane j jakości, dane pochodzące z ≥1 dobrze zaprojektowane j nierandomizowane j próby kliniczne j, badania obserwacyjne, badania obejmującego rejestr lub metaanalizy powyżej wymienionych badań</i></p> <p><i>Poziom C-LD – Dowody pochodzą z nierandomizowane j próby kliniczne j, badania obserwacyjne lub badania obejmującego rejestr, przy czym powyżej wymienione badania posiadają ograniczenia odnośnie ich metodyki</i></p> <p><i>Poziom C-EO – Opinia ekspertów wydana na podstawie doświadczenia klinicznego</i></p>
NICE 2019 (Wielka Brytania)	<p>Docelowe ciśnienie tętnicze</p> <p>Poniżej 140/90 mm Hg w przypadku pacjentów <80 roku życia oraz 150/90 mm Hg w przypadku pacjentów w wieku ≥80 lat.</p> <p>Wskazania do terapii hipotensyjnej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie hipotensyjne powinno zostać zaproponowane wszystkim pacjentom z NT 2. stopnia oraz części pacjentów z NT 1. stopnia. <p>Leczenie niefarmakologiczne</p> <p>Odpowiednia dieta, regularny wysiłek fizyczny, ograniczenie spożycia alkoholu oraz soli, zaprzestanie palenia tytoniu.</p> <p>Leczenie farmakologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • W I linii u osób poniżej 55. roku życia zaleca się leczenie z wykorzystaniem inhibitorów ACE lub ARB, u osób starszych (lub pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego), należy zastosować lek z grupy CCB lub, jeśli nie jest on tolerowany – diuretyk tiazydowy. • W II linii zaleca się terapię złożoną z dwóch leków, tj. leków należących do grupy ACE lub ARB z lekami z grupy CCB lub diuretykiem tiazydowym. • Jeśli leczenie II linii nie przynosi zadowalających efektów, w III linii zaleca się terapię złożoną z trzech leków, tj. leki należące do grupy ACE lub ARB + leki z grupy CCB + diuretyk tiazydowy. • W przypadku niewystarczającej kontroli NT przy użyciu terapii trójlekowej, NT należy zaklasyfikować jako odporne. Pacjentom z opornym NT należy rozważyć dodanie 4 leku przeciwnadciśnieniowego (spironolakton w niskiej dawce w przypadku pacjentów z poziomem potasu ≤4,5 mmol/l lub alfa-bloker lub beta-bloker w przypadku pacjentów z poziomem potasu >4,5 mmol/l).

ACC – American College of Cardiology; ACE – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*); AHA – American Heart Association; ARB – antagonisty receptora angiotensynowego (ang. *angiotensin receptor blockers*); ASCVD – miażdżyca układu sercowo-naczyniowego (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CCB – antagonisty kanału wapniowego (ang. *calcium channel blocker*); CT – ciśnienie tętnicze; CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); dhp – dihydropirydynowy; ESC – European Society of Cardiology; ESH – European Society of Hypertension; HMOD – powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym (ang. *Hypertension-Mediated Organ Damage*); NICE – National Institute for Health and Care Excellence; NT – nadciśnienie tętnicze; PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; RAS – układ renina-angiotensyna; SPC – lek złożony (ang. *single pill combination*).

Zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych, podkreślono, że leczenie pacjentów z NT należy rozpoczynać od terapii skojarzonej (jedynie w nielicznych przypadkach zaleca się

rozpoczęcie leczenia od monoterapii). Terapia trójlekowa zalecana jest po niepowodzeniu terapii dwulekowej. Jak podkreślono w wytycznych PTNT 2019, w badaniach RCT wykazano, że terapia trójlekowa przyczynia się do zwiększenia kontroli CT w stosunku do połączeń dwulekowych. Wśród preferowanych połączeń trójlekowych w zidentyfikowanych wytycznych wymieniono połączenie: ARB + diuretyk tiazydowy + antagonisty wapnia – substancje wchodzące w skład preparatu będącego przedmiotem niniejszego wniosku. W wytycznych zwrócono szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC, tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych), SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

2.8 Wybór populacji docelowej

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje dorosłych pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.



3 Interwencja

Preparat Valtricom® został zarejestrowany na drodze Procedury Zdecentralizowanej (DCP, rejestracja równoległa w kilku krajach Unii Europejskiej). Preparat Valtricom® został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 16.07.2019.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu Valtricom®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 7 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Valtricom].

Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Valtricom®, tabletki powlekane, opakowania po 28 tabletek Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, EAN: 03838989708627 Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg, EAN: 03838989708610 Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd, 10 mg + 160 mg + 25 mg, EAN: 03838989708634
Kod ATC	C09DX01
Substancja czynna	Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd
Wnioskowane wskazanie	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną
Dawkowanie	1 tabletkę na dobę (szczegółowe założenia opisano w kolejnych podrozdziałach)
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Valtricom zawiera trzy składniki przeciwnadciśnieniowe, o uzupełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypina należy do grupy antagonistów wapnia, walsartan do grupy leków będących antagonistami angiotensyny II, a hydrochlorotiazyd należy do grupy tiazydowych leków moczopędnych. Skojarzenie tych substancji powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe

Źródło: ChPL Valtricom

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 8. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16.07.2019, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazydem (HCTZ), jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazydem (HCTZ), jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka produktu leczniczego Valtricom® to 1 tabletki na dobę, przyjmowana najlepiej rano.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Valtricom®, należy uzyskać kontrolę stanu pacjentów podczas podawania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych, stosowanych jednocześnie. Dawkę produktu Valtricom® należy określić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych przed zmianą leczenia.

Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego Valtricom® wynosi 10 mg + 320 mg + 25 mg.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Valtricom® jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na składnik – walsartan, stosowanie produktu leczniczego Valtricom® jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, przebiegającymi bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka wynosi 80 mg walsartanu, dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Valtricom® w tej grupie pacjentów. Nie ustalono schematu dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami

czynności wątroby. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współtowarzyszącymi zaburzeniami czynności wątroby, u których rozważana jest zmiana leczenia na produkt leczniczy Valtricom®, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny jako składnika leku złożonego.

Niewydolność serca i choroba niedokrwienna serca

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Valtricom®, szczególnie w maksymalnej dawce, u pacjentów z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca, jest ograniczone. Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca, szczególnie stosując maksymalną dawkę produktu Valtricom®, wynoszącą 10 mg + 320 mg + 25 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana jest ostrożność, w tym częstsze monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie podczas stosowania maksymalnej dawki produktu leczniczego Valtricom®, wynoszącej 10 mg + 320 mg + 25 mg, ze względu na ograniczoną ilość danych odnośnie tej grupy pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym, u których rozważana jest zmiana leczenia na produkt leczniczy Valtricom®, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny jako składnika leku złożonego.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Valtricom® u dzieci i młodzieży (pacjenci w wieku poniżej 18 lat), nie jest właściwe w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Valtricom® można przyjmować niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, o tej samej porze w ciągu dnia, najlepiej rano.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści angiotensyny II, inne leki złożone; kod ATC: C09DX01.

Produkt leczniczy Valtricom® zawiera trzy składniki przeciwnadciśnieniowe, o uzupełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypina należy do grupy antagonistów wapnia, walsartan do grupy leków będących antagonistami angiotensyny II, a hydrochlorotiazyd należy do grupy tiazydowych leków moczopędnych. Skojarzenie tych substancji powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

3.1.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidowe, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w preparacie Valtricom®.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży.

- Zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub cholestaza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²), bezmocz oraz pacjenci poddawani dializoterapii.
- Jednoczesne stosowanie produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73m²).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu, zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrej fazy zawału serca.

3.1.6 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczeń z przedawkowaniem skojarzenia amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest prawdopodobnie znaczne niedociśnienie z zawrotami głowy. Przedawkowanie amlodypiny może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i, ewentualnie, częstoskurczem odruchowym. Opisywano znaczne i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie układowe, w tym wstrząs, zakończony zgonem.

Leczenie

Amlodypina+Walsartan+Hydrochlorotiazyd

Klinicznie istotne niedociśnienie, spowodowane przedawkowaniem skojarzenia amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd, wymaga aktywnego leczenia wspomagającego układ sercowo-naczyniowy, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontroli objętości wewnątrznaczyniowej i ilości oddawanego moczu. W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma dla niego przeciwwskazań. Glukonian wapnia podany dożylnie może być korzystny dla odwrócenia skutków blokady kanału wapniowego.

Amlodypina

Jeśli spożycie nastąpiło niedawno, można wywołać wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Podanie węgla aktywnego zdrowym ochotnikom, bezpośrednio lub 2 godziny po zażyciu amlodypiny, wykazało znaczne zmniejszenie absorpcji tej substancji. Usunięcie amlodypiny za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

Walsartan

Usunięcie walsartanu za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

Hydrochlorotiazyd

Przedawkowanie hydrochlorotiazydzu związane jest z niedoborem elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią) oraz odwodnieniem spowodowanym wzmoczoną diurezą. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania należą nudności i senność. Hipokaliemia może spowodować kurcze mięśni i (lub) zaburzenia rytmu serca, związane z jednoczesnym przyjmowaniem glikozydów naporstnicy lub pewnych leków przeciwarytmicznych. Nie ustalono stopnia, w jakim hydrochlorotiazyd jest usuwany za pomocą hemodializy.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania skojarzenia amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd oceniano stosując maksymalną dawkę wynoszącą 10 mg + 320 mg + 25 mg w jednym, kontrolowanym, krótko trwającym (8 tygodni) badaniu klinicznym z udziałem 2 271 pacjentów, spośród których 582 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazydem. Działania niepożądane były z reguły łagodne i przemijające, i tylko w nielicznych przypadkach, wymagały przerwania terapii. W tym badaniu klinicznym z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, najczęstszą przyczyną przerwania leczenia produktem złożonym, zawierającym amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd, były zawroty głowy i niedociśnienie (0,7%).

W trwającym 8 tygodni, kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym stosowano skojarzoną terapię trzema lekami, nie zaobserwowano znaczących, nowych lub niespodziewanych działań niepożądanych w porównaniu z działaniami niepożądanymi, znanymi dla monoterapii lub terapii skojarzonej dwoma lekami.

Zmiany, zaobserwowane w wynikach badań laboratoryjnych, w trwającym 8 tygodni, kontrolowanym badaniu klinicznym z użyciem produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd, były łagodne i zgodne z mechanizmem farmakologicznym leków stosowanych w monoterapii. Obecność walsartanu w leczeniu skojarzonym trzema lekami osłabiła hipokaliemiczne działanie hydrochlorotiazydzu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uszeregowano według częstości zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ 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).

Następujące działania niepożądane, wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz konwencją MedDRA dotyczącą częstości występowania, dotyczą produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd oraz amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydzu stosowanych osobno.

Tab. 9. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – CHPL Valtricom®.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość			
		Amlodypina+ walsartan+HTC	Amlodypina	Walsartan	HTC
Nowotwory łagodne, złośliwe i niekreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczymakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawniokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)	-	-	-	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Agranulocytoza, niewydolność szpiku kostnego	-	-	-	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	-	-	Nieznana	-
	Niedokrwistość hemolityczna	-	-	-	Bardzo rzadko
	Leukopenia	-	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Neutropenia	-	-	Nieznana	-
	Małopłytkowość, występująca niekiedy z plamicą	-	Bardzo rzadko	Nieznana	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	-	Bardzo rzadko	Nieznana	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	-	-	-	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	Niezbyt często	-	-	-
	Hiperkalcemia	Niezbyt często	-	-	Rzadko
	Hiperglikemia	-	Bardzo rzadko	-	Rzadko
	Hiperlipidemia	Niezbyt często	-	-	-
	Hiperurykemia	Niezbyt często	-	-	Często
	Zasadowica hipochloremiczna	-	-	-	Bardzo rzadko
	Hipokalcemia	Często	-	-	Bardzo często
	Hipomagnezemia	-	-	-	Często
	Hiponatremia	Niezbyt często	-	-	Często
	Pogorszenie równowagi metabolicznej w przebiegu cukrzycy	-	-	-	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Depresja	-	Niezbyt często	-	Rzadko
	Bezsennność/ zaburzenia snu	Niezbyt często	Niezbyt często	-	Rzadko
	Zmiany nastroju	-	Niezbyt często	-	-
	Splątanie	-	Rzadko	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzona koordynacja ruchów	Niezbyt często	-	-	-
	Zawroty głowy	Często	Często	-	Rzadko
	Zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, zawroty	Niezbyt często	-	-	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość			
		Amlodypina+ walsartan+ HTC	Amlodypina	Walsartan	HTC
	głowy związane z wysiłkiem				
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
	Zespół pozapiramidowy	-	Nieznana	-	-
	Ból głowy	Często	Często	-	Rzadko
	Wzmoczone napięcie	-	Bardzo rzadko	-	-
	Letarg	Niezbyt często	-	-	-
	Parestezja	Niezbyt często	Niezbyt często	-	Rzadko
	Neuropatia obwodowa, neuropatia	Niezbyt często	Bardzo rzadko	-	-
	Senność	Niezbyt często	Często	-	-
	Omdlenie	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
	Drżenie	-	Niezbyt często	-	-
	Niedocaulica	-	Niezbyt często	-	-
Zaburzenia oka	Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania	-	-	-	Nieznana
	Zaburzenia widzenia	-	Niezbyt często	-	-
	Pogorszenie widzenia	Niezbyt często	Niezbyt często	-	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędniaka	Szumy uszne	-	Niezbyt często	-	-
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często	-	Niezbyt często	-
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	-	Często	-	-
	Tachykardia	Niezbyt często	-	-	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	-	Bardzo rzadko	-	Rzadko
	Zawał mięśnia sercowego	-	Bardzo rzadko	-	-
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi	-	Często	-	-
	Niedociśnienie	Często	Niezbyt często	-	-
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	-	-	Często
	Zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył	Niezbyt często	-	-	-
	Zapalenie naczyń	-	Bardzo rzadko	Nieznana	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często	-
	Duszność	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
	Zaburzenia oddechowe, obrzęk płuc, zapalenie płuc	-	-	-	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej nosa	-	Niezbyt często	-	-
	Podrażnienie gardła	Niezbyt często	-	-	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość			
		Amlodypina+ walsartan+ HTC	Amlodypina	Walsartan	HTC
Zaburzenia żołądka i jelit	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu	Niezbyt często	Często	Niezbyt często	Rzadko
	Nieprzyjemny zapach z ust	Niezbyt często	-	-	-
	Zmiana rytmu wypróżnień	-	Niezbyt często	-	-
	Zaparcie	-	-	-	Rzadko
	Zmniejszony apetyt	-	-	-	Często
	Biegunka	Niezbyt często	Niezbyt często	-	Rzadko
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
	Niestrawność	Często	Niezbyt często	-	-
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	-	Bardzo rzadko	-	-
	Rozrost dziąseł	-	Bardzo rzadko	-	-
	Nudności	Niezbyt często	Często	-	Często
	Zapalenie trzustki	-	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	-	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	-	Bardzo rzadko	Nieznana	-
	Zapalenie wątroby	-	Bardzo rzadko	-	-
	Cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczką	-	Bardzo rzadko	-	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	-	Niezbyt często	-	-
	Obrzęk naczyńioruchowy	-	Bardzo rzadko	Nieznana	-
	Pęcherzowe zapalenie skóry	-	-	Nieznana	-
	Reakcje o typie tocznia rumieniowatego skórniego, uaktywnienie tocznia rumieniowatego skórniego	-	-	-	Bardzo rzadko
	Rumień wielopostaciowy	-	Bardzo rzadko	-	Nieznana
	Wykwit	-	Niezbyt często	-	-
	Nadmierna potliwość	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
	Reakcje nadwrażliwości na światło	-	Bardzo rzadko	-	Rzadko
	Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Nieznana	-
	Plamica	-	Niezbyt często	-	Rzadko
	Wysypka	-	Niezbyt często	Nieznana	Często
	Odbarwienie skóry	-	Niezbyt często	-	-
	Pokrzywka i inne formy wysypki	-	Bardzo rzadko	-	Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość			
		Amlodypina+ walsartan+ HTC	Amlodypina	Walsartan	HTC
	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka	-	Nieznana	-	Bardzo rzadko
	Złuszczające zapalenie skóry	-	Bardzo rzadko	-	-
	Zespół Stevensa - Johnsona	-	Bardzo rzadko	-	-
	Obrzęk Quinckego	-	Bardzo rzadko	-	-
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	-	Niezbyt często	-	-
	Ból pleców	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
	Obrzęk stawów	Niezbyt często	-	-	-
	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często	-	Nieznana
	Oslabienie mięśni	Niezbyt często	-	-	-
	Ból mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często	Nieznana	-
	Ból kończyn	Niezbyt często	-	-	-
Obrzęk okolicy kostek	-	Często	-	-	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często	-	Nieznana	-
	Zaburzenia mikcji	-	Niezbyt często	-	-
	Oddawanie moczu w nocy	-	Niezbyt często	-	-
	Częstomocz	Często	Niezbyt często	-	-
	Zaburzenia czynności nerek	-	-	-	Nieznana
	Ostra niewydolność nerek	Niezbyt często	-	-	Nieznana
Niewydolność nerek i zaburzenie czynności nerek	-	-	Nieznana	Rzadko	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	Niezbyt często	Niezbyt często	-	Często
	Ginekomastia	-	Niezbyt często	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Abazja, zaburzenia chodu	Niezbyt często	-	-	-
	Oslabienie	Niezbyt często	Niezbyt często	-	Nieznana
	Dyskomfort, złe samopoczucie	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
	Zmęczenie	Często	Często	Niezbyt często	-
	Ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
	Obrzęk	Często	Często	-	-
	Ból	-	Niezbyt często	-	-
Gorączka	-	-	-	Nieznana	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia lipidów	-	-	-	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia azotu moczniowego we krwi	Niezbyt często	-	-	-
	Zwiększenie stężenia	Niezbyt często	-	-	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość			
		Amlodypina+ walsartan+ HTC	Amlodypina	Walsartan	HTC
	kwasu moczowego we krwi				
	Okromocz				Rzadko
	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	Niezbyt często	-	-	-
	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	-	-	Nieznana	-
	Zwiększenie masy ciała	Niezbyt często	Niezbyt często	-	-
	Zmniejszenie masy ciała	-	Niezbyt często	-	-

HTC – hydrochlorotiazyd.

3.1.8 Kompetencje personelu

Brak szczególnych kompetencji wymaganych do zastosowania preparatu Valtricom®.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Preparat Valtricom® (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Valtricom®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Valtricom® ze środków publicznych, w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego (u dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną), w ramach refundacji aptecznej (katalogu A).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Valtricom®, dotyczą refundacji w ramach nowej grupy limitowej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Valtricom®

W analizie uwzględniono dwie opcje refundacji wnioskowanych prezentacji preparatu Valtricom® w ramach nowej grupy limitowej.

Zgodnie z art. 15 ust. 2, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.

Uzasadnienie kwalifikacji do nowej grupy limitowej

Analizowana technologia może zostać zakwalifikowana do nowej, odrębnej grupy limitowej. Wnioskowana technologia stanowi połączenie 3 substancji czynnych należących do grupy: antagonisty wapnia: CCB (amlodypina), antagonisty receptora angiotensyny: ARB (walsartan) oraz diuretyku tiazydowego (hydrochlorotiazyd). Wszystkie powyżej wymienione substancje są aktualnie refundowane, w ramach następujących grup limitowych:

- amlodypina: grupa 41.0 – antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny;
- walsartan + hydrochlorotiazyd: grupa 45.0 – antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone.

Należy podkreślić, że w chwili obecnej, w przypadku leczenia nadciśnienia tętniczego, nie jest refundowany żaden 3-lekowy preparat, w tym preparat stanowiący połączenie: CCB + ARB + diuretyku tiazydowego. Na liście refundacyjnej dostępne są jedynie leki proste (preparaty, w skład których wchodzi pojedyncza substancja czynna) oraz leki złożone z dwóch substancji (CCB + diuretyk, CCB + ACE, ACE + diuretyk, CCB + ARB, ARB + diuretyk). Istnieją zatem następujące przesłanki ustawowe, które wskazują na konieczność utworzenia odrębnej grupy limitowej dla analizowanego leku:

- wnioskowana technologia ma inną nazwę międzynarodową niż inne leki, obecnie refundowane w Polsce w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu;
- ze względu na połączenie trzech różnych substancji, mechanizm działania wnioskowanej technologii nie jest zbliżony do innych leków, obecnie refundowanych w Polsce w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

Powyższe argumenty, oraz fakt, że terapia za pomocą trzech substancji (tj. amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) ma udowodnioną wyższą skuteczność, w porównaniu do terapii dwoma substancjami [walsartan + hydrochlorotiazyd, amlodypina + hydrochlorotiazyd (połączenie nierefundowane w Polsce), amlodypina + walsartan], stosowanymi w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (patrz analiza kliniczna), powodują, że zgodnie z zapisem art. 15 ust. 2 Ustawy Refundacyjnej, wymagane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji przedstawia warunki utworzenia odrębnej grupy limitowej w warunkach, w których w myśl art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, zachodzą warunki utworzenia wspólnej grupy limitowej. Ponieważ warunki, zawarte w art. 15 ust. 2

ustawy o refundacji, nie zachodzą we wnioskowanym wskazaniu (nie ma przesłanek do utworzenia wspólnej grupy limitowej), zapisy art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji nie stosują się do niniejszego wniosku.

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania preparatu Valtricom® lub innego preparatu złożonego, zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd, w leczeniu pierwotnego (samoistnego) nadciśnienia tętniczego. W Tab. 12. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące preparatów złożonych stosowanych w leczeniu pierwotnego (samoistnego) nadciśnienia tętniczego. Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne (z wyjątkiem negatywnej rekomendacji dla preparatu Sobycombi®, która wynikała przede wszystkim z właściwości związków wchodzących w skład leku) i uznawały za zasadne objęcie refundacją produktów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Dipperam (amlodypina + walsartan)</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (zgodnie z ChPL: Produkt leczniczy Dipperam jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem</p>	<p>Stanowisko RP nr 103/2018 z dnia 29 października 2018 r.</p> <p>Stanowisko: RP uznaje za zadane objęcie refundacją produktu leczniczego Dipperam pod warunkiem że cena preparatu złożonego, będzie niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników, zarówno z perspektywy NFZ, jak i pacjenta</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Argumentem uzasadniającym refundowanie preparatu Dipperam jest fakt, że zastosowanie produktów FDC poprawia przestrzeganie zaleceń. Wg odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone (FDC), w postaci jednej tabletki. Pozwala to osiągnąć poprawę w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 103/2018 z dnia 31 października 2018 r.</p> <p>Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dipperam.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko RP, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.</p>

Lek i wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		<p>W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio skuteczność leków złożonych z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej. Dlatego też wnioskodawca przedstawił analizę opartą na porównaniu pośrednim. Zgodnie z analizą, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, osiągających odpowiedź oraz kontrolę pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi oraz zmiany średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi. Odnotowano natomiast istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie zmiany średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi. Jednakże, nie odnaleziono informacji, jaką zmianę średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi można uznać za istotną klinicznie. Odnalezione rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania amlodypiny i walsartanu w preparacie złożonym były pozytywne.</p>
<p>Teldipin (amlodypina + telmisartan) Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (zgodnie z ChPL: Produkt leczniczy Teldipin jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym</p>	<p>Stanowisko RP nr 65/2018 z dnia 25 czerwca 2018 r. Stanowisko: RP uznaje za zadane objęcie refundacją produktu leczniczego Teldipin pod warunkiem że cena preparatu złożonego, będzie niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników Uzasadnienie stanowiska:</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 64/2018 z dnia 6 lipca 2018 r. Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Teldipin. Uzasadnienie stanowiska: Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że stosowanie preparatu złożonego, w porównaniu z lekami w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego, ale droższe z perspektywy pacjenta.</p>

Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>Przeprowadzone analizy wskazują, że wnioskowany złożony produkt leczniczy wykazuje skuteczność i bezpieczeństwo na poziomie porównywalnym z komparatorami. Natomiast, jako preparat złożony, może w większym stopniu sprzyjać przestrzeganiu przez pacjentów zaleceń lekarskich. Objęcie refundacją wnioskowanego produktu wiąże się z przewidywanymi oszczędnościami dla płatnika. Rada uważa za zasadne objęcie leku refundacją, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego będzie niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p>	<p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, które są stałym połączeniem dwóch leków. Zgodnie z rekomendacjami pozwala to osiągnąć poprawę w skuteczności leczenia oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich, poprzez uproszczenie schematu leczenia.</p>
<p>Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) Wskazanie: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110-117/2017 z dnia 30 października 2017 roku Stanowisko: RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Candezek Combi, pod warunkiem ustalenia takiej ceny zbytu leku, aby nie był on droższy dla pacjentów, w porównaniu ze stosowaniem w leczeniu pojedynczych jego składników, przy jednoczesnym zachowaniu oszczędności dla płatnika publicznego Uzasadnienie stanowiska: Zarówno antagoniści angiotensyny II, jak i amlodypina, są preparatami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W odniesieniu do leku Candezek Combi, możliwe jego działania niepożądane, przeciwwskazania do jego stosowania oraz zasady nadzoru nad stanem zdrowia pacjentów przyjmujących ten preparat, określone są w ChPL i nie odbiegają w istotny sposób od zaleceń dotyczących pojedynczych jego składników. Nie zidentyfikowano badań, w których porównywano by skuteczność kliniczną oraz</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 65/2017 z dnia 31 października 2017 r. Stanowisko: Prezes Agencji, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko RP, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii. W ramach analizy klinicznej przedstawiono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą porównujące efektywność kliniczną leków złożonych z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie FDC względem FEC statystycznie istotnie poprawia stosowanie się do zaleceń lekarza, ale nie wpływa na skuteczność samej terapii poprzez normalizację czy też redukcję ciśnienia. Jednakże, należy mieć na uwadze, że nie ma badań klinicznych porównujących skuteczność produktu złożonego kandesartan + amlodypina z kandesartanem i amlodypiną, w takich samych</p>

Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>efektywność ekonomiczną wnioskowanego preparatu złożonego w odniesieniu do pojedynczych jego składników. Nie ma podstaw aby przypuszczać, że efekty takie mogą różnić się w sposób istotny. W różnego typu rekomendacjach zwraca się uwagę na fakt, że stosowanie preparatów złożonych może sprzyjać przestrzeganiu przez pacjentów przekazanych im zaleceń i lepszej współpracy na linii lekarz-pacjent. Warunkiem jest wstępne ustalenie dawkowania poszczególnych składników leków złożonych, w ramach oddzielnego ich stosowania, przed wprowadzeniem do schematu terapeutycznego preparatu złożonego</p>	<p>dawkach w oddzielnych preparatach.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że stosowanie preparatu złożonego kandesartan + amlodypina w porównaniu z kandesartanem i amlodypiną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego, ale droższe z perspektywy wspólnej. Można więc wskazać, że oszczędności po stronie płatnika publicznego uzyskane są kosztem wzrostu wydatków pacjenta.</p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu skojarzonym, warto wykorzystywać preparaty złożone, które są stałym połączeniem dwóch leków. Zgodnie z rekomendacjami pozwala to osiągnąć poprawę w skuteczności leczenia oraz stosowaniu się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia. Mając na uwadze powyższe Prezes Agencji rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem, że nie spowoduje to zwiększenia wydatków zarówno po stronie płatnika publicznego, jak i pacjenta.</p>
<p>Sobycombi (bisoprolol + amlodypina) Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p>	<p>Stanowisko RP nr 40 – 47/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r. Stanowisko: RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Sobycobi, pod warunkiem określenia cen dla wszystkich typów opakowań Sobycobi w taki sposób, aby w żadnym przypadku nie powodowały one wzrostu wydatków świadczeniobiorców, w porównaniu ze stosowaniem osobno najtańszych preparatów amlodypiny i bisoprololu. Uzasadnienie stanowiska: Skuteczność leczenia hipertensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Sobycobi w odniesieniu redukcji podwyższonych wartości</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 28/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r. Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Sobycobi. Uzasadnienie nie stanowiska: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko RP oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Nie ma wątpliwości co do skuteczności leczenia w obu wskazaniach amlodypiny i bisoprololu, ale w przypadku przyjmowania beta-adrenolityków oraz blokerów kanałów wapniowych, ważna jest chronoterapia. W związku</p>

Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>(zgodnie z ChPL: Produkt leczniczy Sobycombi jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej, jako leczenie zastępcze u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym Sobycombi)</p>	<p>ciśnienia, w porównaniu ze stosowaniem skojarzonej terapii osobnymi preparatami amlodypiny i bisoprololu, potwierdzają słabej jakości dowody naukowe. Amlodypina i bisoprolol są jednak lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a łączenie preparatów jest rekomendowane w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych jako działanie poprawiające współpracę pomiędzy lekarzem a pacjentem. To z kolei ma istotny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe. Z perspektywy płatnika publicznego przeprowadzone analizy ekonomiczne wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia, w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno.</p>	<p>z odmiennym mechanizmem działania, podawanie tych leków o różnych porach dnia może zapewnić lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego przez cały dzień. Nie udowodniono (być może ze względu na brak badań) podobnej skuteczności wnioskowanej technologii w porównaniu do terapii skojarzonej podawanej w różnych porach dnia. Przedstawione dowody naukowe stanowią ograniczone źródło wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii złożonej zawartej w jednym produkcie. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, objęcie refundacją wnioskowanej technologii, w zależności od zastępowanych produktów leczniczych, będzie wiązać się z oszczędnościami po stronie płatnika publicznego, jednakże kosztem wzrostu wydatków pacjenta.</p>
<p>Alortia (losartan + amlodypina); Wskazanie: we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji (zgodnie z ChPL: Produkt leczniczy Alortia jest wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym)</p>	<p>Stanowisko RP nr 305 – 312/2014 z dnia 27 października 2014 r. Stanowisko: RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alortia. Uzasadnienie stanowiska: Umiarkowanej/dobrej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Alortia w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia. Łączenie preparatów jest rekomendowane w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych, jako działanie poprawiające przestrzeganie zaleceń lekarskich. To z kolei ma istotny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe. Przeprowadzone analizy ekonomiczne wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia, w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 232/2014 z dnia 27 października 2014 r. Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alortia. Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Alortia w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych zalecają stosowanie łączonych preparatów jako działanie wspomagające przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów. Przeprowadzone analizy ekonomiczne i finansowa wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia</p>

Lek i wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	i perspektywy wspólnej. Rada uważa za zasadne aby, w każdym czasie, cena preparatu złożonego była niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.	w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej.
<p>Tertens-AM, indapamid+ amlodypina;</p> <p>Wskazanie: Leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 255 i 256/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> <p>Stanowisko: RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Amlodypina oraz indapamid są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Według europejskich wytycznych skojarzone stosowanie diuretyka i antagonisty kanałów wapniowych jest jednym ze szczególnie polecanych połączeń. Wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego wskazują, że u pacjentów stosujących politerapię, można poprawić skuteczność leczenia oraz stosowanie się do zaleceń lekarskich poprzez zastępowanie lekami złożonymi preparatów stosowanych oddzielnie, dlatego też finansowanie preparatu złożonego zawierającego indapamid oraz amlodypinę wydaje się uzasadnione. Eksperti kliniczni wypowiedzieli się jednoznacznie pozytywnie na temat finansowania wnioskowanej technologii. W związku z faktem, iż nie przeprowadzono badań klinicznych w których porównywano skuteczność terapii przy pomocy oddzielnie stosowanych preparatów amlodypiny i indapamidu z lekiem złożonym zawierającym obie wymienione substancje czynne Rada uważa, że cena leku nie powinna być wyższa niż suma cen minimalnych dla poszczególnych składników.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 205/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> <p>Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Amlodypina oraz indapamid są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Tertens-AM jest preparatem złożonym, w skład którego wchodzi indapamid i amlodypina. Odnalezione wytyczne zalecają skojarzone stosowanie diuretyka i antagonistów kanałów wapniowych. Wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego wskazują, że u pacjentów stosujących politerapię, można poprawić skuteczność leczenia oraz stosowanie się do zaleceń lekarskich poprzez zastępowanie lekami złożonymi preparatów stosowanych oddzielnie, dlatego też finansowanie preparatu złożonego zawierającego indapamid oraz amlodypinę wydaje się uzasadnione.</p>

Lek i wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Egiramlon (ramipryl + amlodypina);</p> <p>Wskazanie: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41-44/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p> <p>Stanowisko: Rada uważa za zasadne finansowanie leku Egiramlon, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego nie będzie wyższa niż suma najniższych cen składników.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Stosowanie tego złożonego preparatu zgodne jest aktualnymi eksperckimi zaleceniami. Jego przydatność potwierdzają minimalne wymagane wyniki badań ocenianej interwencji i komparatorów.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 27 z dnia 18 lutego 2013 r.</p> <p>Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Egiramlon.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Egiramlon w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności 30%. Jednocześnie, Prezes podtrzymuje sugestie Rady, iż cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jego składników. Stosowanie preparatów złożonych, w świetle polskich wytycznych, pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia, uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Jednocześnie, mniejsze dawki zastosowane w preparacie złożonym, minimalizują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków.</p>

RP – Rada Przejrzystości; AOTWAOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla preparatów złożonych zawierających trzy substancje czynne: amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 11.10.2019):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>

- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

W toku przeszukiwania stron agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, odnaleziono dwie rekomendacje, które dotyczyły preparatu złożonego z amlodypiny, walsartanu oraz hydrochlorotiazynu – pozytywną rekomendację australijskiej agencji PBS oraz pozytywną rekomendację francuskiej agencji HAS (pierwsza rekomendacja agencji HAS była negatywna). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów złożonych: amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2011 HAS 2012	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, których ciśnienie krwi jest odpowiednio kontrolowane podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazynem, jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną	Rekomendacja negatywna z 2011 roku, rekomendacja pozytywna z 2012 roku Rekomendacja dotyczyła preparatu Exforge HCT (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd). Preparat Exforge HCT oceniany był po raz pierwszy w 2011 r. W 2012 roku przeprowadzono powtórny ocenę. W przypadku każdej oceny wykazano brak dodatkowej wartości terapeutycznej w stosunku do terapii prowadzonej z wykorzystaniem trzech substancji podawanych w osobnych preparatach. W 2011 roku wydano negatywną rekomendację, ze względu na niewystarczające zainteresowanie kliniczne ustaloną kombinacją trzech składników aktywnych. W 2012 roku, w wyniku ponownej oceny, preparat Exforge HCT uzyskał pozytywną rekomendację. W rekomendacji zaznaczono, że populacją docelową dla produktu leczniczego Exforge HCT są pacjenci, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą trzech substancji wchodzących w skład Exforge HCT, podawanych oddzielnie.
PBS 2010	Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów, których ciśnienie krwi jest odpowiednio kontrolowane podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazynem, przyjmowanych jako terapii indywidualnych lub skojarzonych	Rekomendacja pozytywna Rekomendacja dotyczyła preparatu Exforge HCT (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd). PBS wydał pozytywną rekomendację odnośnie umieszczenia produktu leczniczego Exforge HCT na liście leków refundowanych z zastosowaniem następujących ograniczeń: produkt nie może być stosowany w I linii leczenia pacjentów z NT oraz NT musi być niedostatecznie kontrolowane podczas jednoczesnej terapii za pomocą dwóch substancji z następujących grup: antagonisty receptora angiotensynowego, dihydropirydynowego blokera kanału wapniowego lub diuretyku tiazydowego.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
---------------------	-----------	----------------------

HAS – *Haute Autorité de Santé*; NT – nadciśnienie tętnicze; PBS – *Pharmaceutical Benefits Scheme*.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

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

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Valtricom® może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny, walsartanu oraz hydrochlorotiazyd. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Valtricom® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazyd w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Valtricom®.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Amlodypina, walsartan i hydrochlorotiazyd podawane w osobnych preparatach w dawkach identycznych jak w produkcie Valtricom®, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • Amlodypina 5 mg, walsartan 160 mg, hydrochlorotiazyd 12,5 mg; • Amlodypina 10 mg, walsartan 160 mg, hydrochlorotiazyd 12,5 mg; • Amlodypina 10 mg, walsartan 160 mg, hydrochlorotiazyd 25 mg. 	Preparaty amlodypiny, walsartanu oraz hydrochlorotiazyd, które zostaną najprawdopodobniej zastąpione przez produkt Valtricom®.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

W chwili obecnej liczba technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest długa, tj. leki stosowane w NT refundowane są w ramach następujących grup:

- grupa 36.0 – leki moczopędne – tiazydowe i sulfonamidowe;
- grupa 39.0 – leki beta-adrenolityczne – nieselektywne – do stosowania doustnego;
- grupa 40.0 – leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego;
- grupa 41.0 – antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny;
- grupa 44.0 – inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone;
- grupa 45.0 – antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone.

Biorąc pod uwagę wybór technologii opcjonalnej dla produktu leczniczego Valtricom® (patrz rozdział 4.1), w niniejszej analizie odstępiono od przedstawiania wszystkich leków refundowanych aktualnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a przedstawiono poziom refundacji tylko tych leków, które zostały wybrane jako komparator dla wnioskowanej interwencji, tj. preparaty amlodypiny 5 mg i 10 mg oraz walsartanu + hydrochlorotiazyd 160 mg + 12,5 mg oraz 160 mg + 25 mg. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie z dnia 23.10.2019), w Polsce nie są refundowane żadne preparaty zawierające sam hydrochlorotiazyd. Refundowane są jedynie preparaty zawierające hydrochlorotiazyd w połączeniu z innymi substancjami, w tym preparaty zawierające walsartan + hydrochlorotiazyd. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w Polsce Valtricom® zastąpi terapię amlodypiną stosowaną w skojarzeniu z walsartanem + hydrochlorotiazylem podawanymi w jednej tabletkie (zgodnie z brzmieniem wnioskowanego wskazania Valtricom® jest zarejestrowany jako leczenie zastępujące przyjmowanie amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydów zarówno w trzech oddzielnych preparatach, jak i w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne).

Wykaz technologii opcjonalnych uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w aneksie 1.

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Amlodypina

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla amlodypiny, które opracowano na podstawie ChPL dla leku Apo-Amlod[®] – preparat znajdujący się na liście refundacyjnej. W Tab. 15 podsumowano charakterystykę amlodypiny [ChPL Apo-Amlod].

Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – amlodypina.

Nazwa handlowa, postać i dawka	Apo-Amlod [®] , tabletki 5 mg i 10 mg
Kod ATC	C08CA01
Substancja czynna	Amlodypina
Wskazanie	Nadciśnienie tętnicze Przewlekła, stabilna dławica piersiowa Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetal)
Dawkowanie	Dawka początkowa wynosi zwykle 5 mg amlodypiny raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od efektu klinicznego.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezbłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

Źródło: ChPL Apo-Amlod

Zarejestrowane wskazania

- Nadciśnienie tętnicze.
- Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.
- Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetal).

Dawkowanie i sposób podania

W nadciśnieniu tętniczym i chorobie niedokrwiennej serca, dawka początkowa wynosi zwykle 5 mg amlodypiny raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę, w zależności od efektu klinicznego.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, Apo-Amlod 5 lub Apo-Amlod 10 stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, leków blokujących receptory betaadrenergiczne oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny nie wymaga modyfikowania dawki amlodypiny.

Sposób podania: tabletki do podawania doustnego

Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści kanału wapniowego, selektywni antagoniści kanału wapniowego głównie z działaniami naczyniowymi.

Kod ATC: C08CA01

Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczowego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej w czasie stosowania amlodypiny nie jest w pełni wyjaśniony, jednak amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia serca poprzez dwa następujące rodzaje działań:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki przedwłosowate i w ten sposób zmniejsza opór obwodowy (obciążenia następcze). Ponieważ częstość skurczów serca pozostaje niezmienną, działanie to zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny obejmuje także prawdopodobnie rozszerzenie dużych tętnic i tętniczek wieńcowych zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Zwiększa to zaopatrzenie w tlen u chorych ze skurczem naczyń wieńcowych (angina Prinzmetal'a).

U chorych z nadciśnieniem tętniczym podawanie produktu leczniczego raz na dobę powoduje klinicznie znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez cały 24-godzinny okres obserwacji. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. stenozą aortalną dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.

Przedawkowanie

Dostępne dane wskazują, że duże przedawkowanie może prowadzić do znacznego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym zmniejszeniu ciśnienia tętniczego, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu z wystąpieniem zgonu.

Klinicznie znamienne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn i kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu. Lek zwężający naczynia może przywrócić prawidłowe napięcie ścian naczyń i ciśnienie krwi pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie

żołądka. Dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści, ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami.

Działania niepożądane

Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem obejmowały: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienia twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

Kompetencje personelu

Brak szczególnych kompetencji wymaganych do zastosowania amlodypiny.

4.3.2 Walsartan + hydrochlorotiazyd

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla walsartanu + hydrochlorotiazydu, które opracowano na podstawie ChPL dla leku Co-Dipper[®] – preparat znajdujący się na liście refundacyjnej. W Tab. 15 podsumowano charakterystykę walsartanu + hydrochlorotiazydu [ChPL Co-Dipper].

Tab. 16. Charakterystyka komparatorów – amlodypina.

Nazwa handlowa, postać i dawka	Co-Dipper [®] , tabletki* 160 + 12,5 mg; 160 + 25 mg; 320 + 12,5 mg; 80 + 12,5 mg
Kod ATC	C08CA01
Substancja czynna	Walsartan + hydrochlorotiazyd
Wskazanie	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych. Produkt Co-Dipper o ustalonej dawce jest wskazany w leczeniu pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem.
Dawkowanie	Zalecaną dawką produktu Co-Dipper jest 1 tabletką raz na dobę
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT1, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Tiazydowe leki moczopędne działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, stanowiący główne miejsce wiązania dla tiazydowych leków moczopędnych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych.

* Technologię opcjonalną stanowią dawki: 160 + 12,5 mg oraz 160 + 25 mg.

Źródło: ChPL Co-Dipper

Zarejestrowane wskazania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Walsartan + hydrochlorotiazyd o ustalonej dawce jest wskazany w leczeniu pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem.

Dawkowanie i sposób podania

Zalecaną dawką produktu jest 1 tabletki raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie poszczególnych składników produktu. W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych, w każdym przypadku należy stopniowo zwiększać dawkę poszczególnych składników leku złożonego stosując kolejną, większą dawkę. Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane samym walsartanem lub hydrochlorotiazydem, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na terapię produktem złożonym o ustalonej dawce. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych składników leku złożonego.

Sposób podania: tabletki do podawania doustnego

Mechanizm działania

Walsartan

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu przez walsartan receptora AT₁ może pobudzać niezablokowany receptor AT₂, co wydaje się równoważyć działanie receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT₁ i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Nie wiadomo, czy walsartan blokuje lub wiąże się z innymi receptorami hormonalnymi lub kanałami jonowymi o znanej istotnej roli w regulacji układu krążenia.

Hydrochlorotiazyd

Tiazydowe leki moczopędne działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, stanowiący główne miejsce wiązania dla tiazydowych leków moczopędnych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na⁺Cl⁻, prawdopodobnie przez mechanizm konkurencji o miejsca Cl⁻, co wpływa na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów. Działanie bezpośrednie polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równych ilościach, zaś działanie pośrednie jest działaniem moczopędnym i zmniejszającym objętość osocza. W wyniku tego dochodzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza, zwiększenia wydzielania aldosteronu i zwiększenia wydalania potasu w moczu i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, a więc, podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż obserwowane podczas monoterapii hydrochlorotiazydem.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby i zastój żółci.

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek, bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- ⚠ Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek.

Przedawkowanie

Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, a to z kolei może prowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto po przedawkowaniu hydrochlorotiazydu mogą wystąpić następujące objawy przedmiotowe i podmiotowe: nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia gospodarki elektrolitowej związane z zaburzeniami czynności serca i skurczami mięśni.

Postępowanie lecznicze zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów. Najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć na plecach i szybko wyrównać niedobór soli i objętość krwi krążącej. W przeciwieństwie od hydrochlorotiazydu, walsartanu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy ze względu na silne wiązanie z białkami osocza.

Działania niepożądane

Do niezbyt często występujących działań niepożądanych opisywanych w trakcie badań klinicznych i w badaniach diagnostycznych, a także pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu należą: odwodnienie, parestezje, niewyraźne widzenie, niedociśnienie tętnicze, kaszel, bóle mięśni, uczucie zmęczenia. Do bardzo rzadko raportowanych działań niepożądanych należą: zawroty głowy, biegunka, bóle stawów. Natomiast wśród działań niepożądanych o nieznanym częstości wymieniono: omdlenia, szumy uszne, niekardiogeny obrzęk płuc, zaburzenia czynności nerek oraz nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych.

Kompetencje personelu

Brak szczególnych kompetencji wymaganych do zastosowania walsartanu + hydrochlorotiazydu.

5 Efekty zdrowotne

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

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*), to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty oceniające śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak również częstość występowania incydentów zawału, udaru, należą do najistotniejszych punktów końcowych, które powinny być brane pod uwagę w przypadku oceny terapii nadciśnienia tętniczego. Jednak, ze względu na krótki horyzont czasowy badań (od 3 do 5 lat) oraz fakt, że nie mają zastosowania w codziennej praktyce klinicznej, najczęściej nie są uwzględniane w badaniach prowadzonych w grupie pacjentów z NT [Hansson 1997]. Jak podkreślono w publikacji Hansson 1997, ze względu na brak możliwości oceny twardych punktów końcowych, w badaniach dotyczących NT bardzo często uwzględniane są surogatowe punkty końcowe, do których należy między innymi pomiar ciśnienia krwi – najczęściej stosowany surogatowy punkt końcowy, łatwy do zmierzenia i oceny w rutynowej praktyce klinicznej oraz stanowiący silny wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego.

Również w wytycznych EMA, dotyczących projektowania badań klinicznych dla produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, podkreślono, że redukcja nadciśnienia tętniczego jest ważnym surogatowym punktem końcowym umożliwiającym ocenę, czy główny cel (tj. zapobieganie śmiertelności i chorobowości związanej z wysokim CT) leczenia nadciśnienia można osiągnąć za pomocą stosowania danego środka hipotensyjnego [EMA 2016]. Do innych wtórnych punktów końcowych wymienionych w wytycznych EMA należy odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów z normalizacją CT tj. redukcja SBP <140 mm Hg i DBP <90 mm Hg i/lub redukcja SBP \geq 20 mm Hg i/lub DBP \geq 10 mm Hg) [EMA 2016].

Ponadto, jak wykazano w rozdziale 2.4, jakość życia chorych na nadciśnienie tętnicze jest gorsza względem zdrowych osób, powyższy aspekt powinien również zostać uwzględniony w zakresie ocenianych efektów leczenia.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ocenianymi punktami końcowymi będą:

- w zakresie skuteczności:
 - zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);
 - odpowiedź na leczenie;
 - jakość życia;
- w zakresie bezpieczeństwa:
 - wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.

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

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) lub, w przypadku braku ww. doniesień – badania obserwacyjne. W zakresie grupy kontrolnej, w pierwszej kolejności poszukiwano badań, w których wnioskowaną interwencję tj. amlodypinę, walsartan oraz hydrochlorotiazyd podawane w jednej tabletkie porównano z powyżej wymienionymi substancjami stosowanym oddzielnie lub, jak dopuszcza wnioskowane wskazanie, w postaci dwóch tabletek. W przypadku braku odnalezienia takich badań, włączano badania kontrolowane z dowolnym schematem leczenia nadciśnienia tętniczego, innym niż wnioskowana technologia (np. porównanie tylko względem dwóch substancji wchodzących w skład preparatu Valtricom® stosowanych oddzielnie), a w przypadku nieodnalezienia także takich badań, przez placebo.

Do przeglądu opracowań wtórych włączano badania spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwóch badaczy).

W zakresie analizy efektywności praktycznej uwzględniono badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano jednoczesne stosowanie amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania trójskładnikowego preparatu złożonego (Valtricom®), zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd (5 mg + 160 mg + 12,5 mg; 10 mg + 160 mg + 12,5 mg; 10 mg + 160 mg + 25 mg), w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną. Analizy przeprowadzono w porównaniu do terapii amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem (podawanymi jednocześnie w tych samych dawkach co w preparacie złożonym, ale w trzech oddzielnych preparatach lub w postaci dwóch oddzielnych preparatów). Cel analizy obejmował również ocenę aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej, poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz ocenę wpływu na budżet, związanego z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.
Interwencja (I)	Trójskładnikowy preparat złożony, jedna tabletkę, o składzie identycznym jak preparat Valtricom®: <ul style="list-style-type: none"> • amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd: 5 mg + 160 mg + 12,5 mg; • amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd: 10 mg + 160 mg + 12,5 mg; • amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd: 10 mg + 160 mg + 25 mg.
Komparator (C)	Terapia prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi: <ul style="list-style-type: none"> • amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd: 5 mg + 160 mg + 12,5 mg; • amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd: 10 mg + 160 mg + 12,5 mg; • amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd: 10 mg + 160 mg + 25 mg.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); • odpowiedź na leczenie; • jakość życia. Bezpieczeństwo: wszystkie zdarzenia niepożądane, jakie były raportowane (w odnalezionych publikacjach) w trakcie terapii przeciwnadciśnieniowej.
Typ badań (S)	Badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.

Kryterium	Charakterystyka
	Efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej. Opracowania wtórne: prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwóch badaczy.

Aneks 1. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Tab. 18. Sposób i poziom finansowania amlodypiny 5 i 10 mg ze środków publicznych (NFZ).

Nazwa postaci i dawka leku	Za wartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	I rzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Za okres wskazań objętych refundacją	Za okres wskazań poza rejestrowymi objętymi refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amlodypina 5 mg													
Amlodypine Auritas, tabl., 5 mg	30 tabl.	05909991322316	2019-03-01 - dla kolumny M, 2019-03-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	3,02	3,17	4,99	4,99	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związaną z twarzą układu - lezenie pierwszoliniowe	30%	1,90
Adipine, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990642311	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	5,12	5,38	7,19	6,14	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związaną z twarzą układu - lezenie pierwszoliniowe	30%	2,89
Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991231811	2018-11-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	3,83	4,02	5,83	5,83	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związaną z twarzą układu - lezenie pierwszoliniowe	30%	1,75
Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt. lub 2 blist. po 15 szt.)	05909991098926	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	5,90	5,78	7,59	6,14	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związaną z twarzą układu - lezenie pierwszoliniowe	30%	3,29
Agen 5, tabletki, 5 mg	30 tabl.	05909991295226	2017-09-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny H	5 lat - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	4,29	4,90	6,31	6,14	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związaną z twarzą układu - lezenie pierwszoliniowe	30%	2,01
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991295233	2017-11-01 - dla kolumny M, 2017-11-01 - dla kolumny H	5 lat - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	8,83	8,96	12,18	12,18	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związaną z twarzą układu - lezenie pierwszoliniowe	30%	3,65

Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa farmakologiczna	I rzędowa cena brutto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowego	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestracyjnymi objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobrony
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt. lub 4 blist. po 15 szt.)	09909991067533	2019-07-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,53	8,96	12,18	12,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,65
Aldein, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	09909991008635	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,20	4,41	6,22	6,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,92
Almiden, tabl., 5 mg	30 szt.	09055565738078	2017-11-01 - dla kolumny M, 2017-11-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,08	3,23	5,04	5,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,51
Alreta, tabl., 5 mg	30 szt.	09909991067977	2019-08-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,35	5,62	7,43	6,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,13
Alreta, tabl., 5 mg	60 tabl.	09909991067991	2018-05-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,99	10,49	13,71	12,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,12
Amlodypine Aurobindo, tabl., 5 mg	30 szt.	09909990954254	2019-07-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,00	3,15	4,96	4,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,49
Amlodypine Bluefish, tabl., 5 mg	30 szt.	09909990800469	2019-09-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,01	3,16	4,97	4,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,49
Amlomyl, tabl., 5 mg	30 szt.	09909990842476	2019-05-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,89	4,08	5,89	5,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,77

Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	I rzędowa cena za bytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowego	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestrowymi objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobrony
Amloror, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990642618	2019-01-01 - dla Iolumny M, 2019-05-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydryny	5,18	5,44	7,25	6,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą układu krążenia - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,95
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991312244	2019-09-01 - dla Iolumny M, 2019-09-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydryny	3,94	4,14	5,83	5,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą układu krążenia - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,82
Amlopin 5 mg, tabletki, 5 mg	28 tabl.	05909991371708	2018-11-01 - dla Iolumny M, 2018-11-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydryny	3,78	3,97	5,66	5,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą układu krążenia - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,70
Amlopin 5 mg, tabletki, 5 mg	28 tabl.	05909991361013	2018-07-01 - dla Iolumny M, 2018-07-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydryny	4,14	4,35	6,04	5,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą układu krążenia - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,08
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991300732	2018-07-01 - dla Iolumny M, 2019-05-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydryny	4,20	4,41	6,22	6,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą układu krążenia - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,92
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	0590999213675	2019-08-01 - dla Iolumny M, 2019-05-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydryny	4,21	4,42	6,23	6,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą układu krążenia - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,93
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990048969	2019-01-01 - dla Iolumny M, 2019-05-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydryny	6,21	6,82	8,33	6,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą układu krążenia - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,08
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	05909991337742	2018-08-01 - dla Iolumny M, 2018-08-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydryny	4,14	4,35	6,16	6,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą układu krążenia - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,86

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Izbowe cenę brutto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowego	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestracyjnymi objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobrony
Amlbeek, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990799718	2019-01-01 - dla Iolumny M, 2019-05-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	10,61	11,14	12,94	6,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	8,64
Apo-Amlb 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	05909990565986	2019-01-01 - dla Iolumny M, 2019-05-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	5,39	5,66	7,47	6,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,17
Cardiopin, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	05909990907410	2019-01-01 - dla Iolumny M, 2019-05-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	4,86	5,10	6,91	6,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,61
Firamlox, tabl., 5 mg	30 tabl.	05909990794430	2019-07-01 - dla Iolumny M, 2019-05-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	4,70	4,94	6,75	6,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,45
Normodipine, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990998017	2019-01-01 - dla Iolumny M, 2019-05-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	4,27	4,48	6,29	6,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,99
Terrox, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	05909990963010	2019-01-01 - dla Iolumny M, 2019-05-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	5,40	5,67	7,48	6,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,18
Terrox, tabl., 5 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	05909990421824	2019-01-01 - dla Iolumny M, 2019-05-01 - dla Iolumny H	3 lata - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	16,20	17,01	21,23	18,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	8,34
Valpin, tabletki, 5 mg	28 tabl.	05909991312367	2017-07-01 - dla Iolumny M, 2017-09-01 - dla Iolumny H	5 lat - dla Iolumny M, 3 lata - dla Iolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	3,94	4,14	5,83	5,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związany z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,82

Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	I rzędowa cena zażyty	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestrowymi objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mipin, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990621217	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	5,13	5,39	7,20	6,14	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,90
Amlodypina 10 mg													
Amlodypine Aurivitas, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991322825	2019-09-01 - dla kolumny M, 2019-09-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	5,94	6,24	9,46	9,46	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,84
Adipire, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990642267	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	8,62	9,05	12,27	12,27	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,68
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991230845	2018-11-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	7,29	7,65	10,87	10,87	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,26
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991226909	2019-03-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	7,95	8,35	11,57	11,57	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,47
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt. lub 2 blist. po 15 szt.)	05909991099022	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	10,89	11,43	14,65	12,27	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	6,06
Agen 10, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909991302184	2017-09-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny H	5 lat - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	7,94	8,34	11,56	11,56	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,47
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	05909991226916	2019-03-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	15,90	16,70	21,82	21,82	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	6,55

Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	I rzędowa cena za bytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowego	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestrowymi objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
AGEN 10, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt. lub 4 blist. po 15 szt.)	0909991067540	2019-07-01 - dla I kolumny (M, 2019-05-01 - dla II kolumny (H	3 lata - dla I kolumny (M) 3 lata - dla II kolumny (H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	17,06	17,91	23,08	23,08	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leżenie pierwszoliniowe	30%	6,91
ALDIN, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	0909991008734	2019-01-01 - dla I kolumny (M, 2019-05-01 - dla II kolumny (H	3 lata - dla I kolumny (M) 3 lata - dla II kolumny (H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	8,08	8,48	11,70	11,70	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leżenie pierwszoliniowe	30%	3,51
ALMIDEN, tabl., 10 mg	30 szt.	0905556878177	2017-11-01 - dla I kolumny (M, 2017-11-01 - dla II kolumny (H	3 lata - dla I kolumny (M) 3 lata - dla II kolumny (H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	6,16	6,47	9,69	9,69	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leżenie pierwszoliniowe	30%	2,91
ALRETA, tabl., 10 mg	30 szt.	0909991068073	2019-08-01 - dla I kolumny (M, 2019-05-01 - dla II kolumny (H	3 lata - dla I kolumny (M) 3 lata - dla II kolumny (H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	10,69	11,22	14,44	12,27	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leżenie pierwszoliniowe	30%	5,85
ALRETA, tabl., 10 mg	60 tabl.	0909991068097	2018-05-01 - dla I kolumny (M, 2019-05-01 - dla II kolumny (H	3 lata - dla I kolumny (M) 3 lata - dla II kolumny (H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	19,98	20,98	26,10	24,54	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leżenie pierwszoliniowe	30%	8,92
AMLODYPINE AUROBINDO, tabl., 10 mg	30 szt.	0909990958008	2019-07-01 - dla I kolumny (M, 2019-05-01 - dla II kolumny (H	3 lata - dla I kolumny (M) 3 lata - dla II kolumny (H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	5,86	6,15	9,37	9,37	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leżenie pierwszoliniowe	30%	2,81
AMLODYPINE BLUEISH, tabl., 10 mg	30 szt.	0909990800551	2019-09-01 - dla I kolumny (M, 2019-05-01 - dla II kolumny (H	3 lata - dla I kolumny (M) 3 lata - dla II kolumny (H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	6,08	6,33	9,55	9,55	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leżenie pierwszoliniowe	30%	2,87
AMLODYPINUM 123ratio, tabl., 10 mg	30 szt.	0909991225690	2018-11-01 - dla I kolumny (M, 2019-05-01 - dla II kolumny (H	3 lata - dla I kolumny (M) 3 lata - dla II kolumny (H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	7,34	7,71	10,98	10,98	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leżenie pierwszoliniowe	30%	3,28

Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa farmakologiczna	I rzędowa cena za bytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowego	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestrowymi objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amlodyl, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990342698	2019-05-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	6,91	7,26	10,48	10,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,14
Amlodyl, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909991362195	2018-11-01 - dla kolumny M, 2018-11-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	6,83	6,86	10,08	10,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,02
Amloror, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	05909990642625	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	10,37	10,89	14,11	12,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,82
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991312343	2019-09-01 - dla kolumny M, 2019-09-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	6,16	6,47	9,50	9,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,85
Amlopin 10 mg, tabletki, 10 mg	28 tabl.	05909991361020	2018-07-01 - dla kolumny M, 2018-07-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	6,47	6,79	9,82	9,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,95
Amlopin 10 mg, tabletki, 10 mg	28 tabl.	05909991371784	2018-11-01 - dla kolumny M, 2018-11-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	5,40	5,67	8,70	8,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,61
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909997213699	2019-08-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	8,10	8,51	11,73	11,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,82
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991276027	2017-01-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	6,80	7,14	10,36	10,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,11

Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	I rzędowa cena za bytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowego	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestrowymi objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobrony
Amlodipin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990048977	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	12,42	13,04	16,26	12,27	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	7,67
Amlodipin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	05909997231501	2018-08-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	5,94	6,24	9,46	9,46	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,84
Amlocek, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990799617	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	14,85	15,59	18,82	12,27	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	10,23
Apo-Amllo 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991236687	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	8,10	8,51	11,73	11,73	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,52
Apo-Amllo 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990565996	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	10,78	11,32	14,54	12,27	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,95
Cardiolipin, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990907519	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	9,72	10,21	13,43	12,27	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,84
Finamlox, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990794461	2019-05-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	10,10	10,61	13,83	12,27	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,24
Normodipine, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990996116	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	8,53	8,96	12,18	12,18	We wszystkich za rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą i rękami - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,65

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	I rzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowego	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestrowymi objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Terrox, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990963119	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	10,80	11,34	14,56	12,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą układu oddechowego - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,97
Miprin, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991233797	2019-11-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	6,48	6,80	9,88	9,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą układu oddechowego - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,95
Miprin, tabletki, 10 mg	28 tabl.	05909991312374	2017-07-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	6,48	6,80	9,88	9,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą układu oddechowego - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,95
Miprin, tabl., 10 mg	28 tabl.	05909991337599	2018-08-01 - dla kolumny M, 2018-08-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	6,48	6,80	9,88	9,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą układu oddechowego - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,95
Miprin, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909991042912	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-05-01 - dla kolumny H	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny H	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyry	10,88	11,11	14,33	12,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Reynauda związanym z twarzą układu oddechowego - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,74

Tab. 19. Sposób i poziom finansowania walsartanu + hydrochlorotiazidu (160 mg+ 12,5 mg; 160 mg + 25 mg) ze środków publicznych (NFZ).

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	I rzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowego	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestrowymi objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Walsartan 160 mg + hydrochlorotiazyd 12,5 mg													
Auden ICT, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	05909991230234	2019-01-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	18,96	14,63	20,31	20,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Auden ICT, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	05909991230234

Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	I rzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestrowymi objętych refundacją	Poziom odpłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Auden ICT, tabletki powlekane, 160+12,5 mg	28 tabl.	09909991251857	2017-07-01	5 lat	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowane	14,31	15,08	20,71	20,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Auden ICT, tabletki powlekane, 160+12,5 mg	28 tabl.	09909991251857
Auden ICT, tabletki powlekane, 160+12,5 mg mg	28 szt.	09909991340131	2018-01-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowane	13,99	14,69	20,37	20,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Auden ICT, tabletki powlekane, 160+12,5 mg mg	28 szt.	09909991340131
Co-Bespres, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	09909990874255	2019-08-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowane	21,55	22,63	28,31	26,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Bespres, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	09909990874255
Co-Dipper, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	09909990829989	2019-08-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowane	21,60	22,68	28,36	26,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Dipper, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	09909990829989
Co-Dipper, tabl. powł., 160+12,5 mg	56 szt.	09909990830008	2018-11-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowane	31,01	32,56	41,30	41,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Dipper, tabl. powł., 160+12,5 mg	56 szt.	09909990830008
Co-Valsacor, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	09909990740246	2019-01-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowane	20,74	21,78	27,46	26,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Valsacor, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	09909990740246
Co-Valsacor, tabl. powł., 160+12,5 mg	56 tabl.	09909990740283	2018-01-01	5 lat	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowane	38,34	40,26	49,00	49,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Valsacor, tabl. powł., 160+12,5 mg	56 tabl.	09909990740283
Co-Valsacor, tabl. powł., 160+12,5 mg	98 szt.	09909990740260	2019-07-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowane	67,09	70,44	82,36	82,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Valsacor, tabl. powł., 160+12,5 mg	98 szt.	09909990740260

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa farmakologiczna	I rzędowa cena za bytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestrowymi objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tensart ICT, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	05909990704132	2019-01-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jedroskładnikowe i złożone	13,82	19,76	25,44	25,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Tensart ICT, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	05909990704132
Walsartan + ICT Geroprim, tabletki powłokane, 160+12,5 mg	28 tabl.	05909991136116	2017-07-01	5 lat	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jedroskładnikowe i złożone	16,61	17,44	23,12	23,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Walsartan + ICT Geroprim, tabletki powłokane, 160+12,5 mg	28 tabl.	05909991136116
Walsartan + hydrochlorotiazyd Kria, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990847600	2018-07-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jedroskładnikowe i złożone	19,17	20,13	25,81	25,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Walsartan + hydrochlorotiazyd Kria, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990847600
Valnatec ICT, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990862375	2019-05-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jedroskładnikowe i złożone	21,55	22,63	28,31	26,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Valnatec ICT, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990862375
Walsartan 160 mg + hydrochlorotiazyd 25 mg													
ApoWalsart ICT, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	05909991023633	2019-03-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jedroskładnikowe i złożone	19,30	20,27	25,95	25,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ApoWalsart ICT, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	05909991023633
Akadon ICT, tabletki powłokane, 160+25 mg	28 szt.	05909991340186	2018-01-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jedroskładnikowe i złożone	13,99	14,69	20,37	20,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Akadon ICT, tabletki powłokane, 160+25 mg	28 szt.	05909991340186
Akadon ICT, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	05909991230333	2019-01-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jedroskładnikowe i złożone	13,96	14,63	20,31	20,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Akadon ICT, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	05909991230333
Akadon ICT, tabletki powłokane, 160+25 mg	28 tabl.	05909991254407	2017-07-01	5 lat	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jedroskładnikowe i złożone	14,31	15,03	20,71	20,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Akadon ICT, tabletki powłokane, 160+25 mg	28 tabl.	05909991254407


Nazwa postaci i dawka leku	Za wartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	I rzędowa cena za bytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestrowymi objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	14 tabl.	05909991305932	2017-07-01	5 lat	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,99	8,39	12,01	12,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	14 tabl.	05909991305932
Co-Bespres, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	05909991282028	2019-11-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	15,88	16,67	22,36	22,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Bespres, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	05909991282028
Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 szt.	05909991343989	2018-08-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,01	13,66	19,34	19,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 szt.	05909991343989
Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 szt.	05909991351090	2018-08-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,99	14,69	20,37	20,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 szt.	05909991351090
Co-Bespres, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	05909990740864	2019-01-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	21,49	22,56	28,24	28,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Bespres, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	05909990740864
Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 tabl.	05909991305949	2017-07-01	5 lat	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	15,98	16,78	22,46	22,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Bespres, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 tabl.	05909991305949
Co-Diovan, tabl. powł., 160+25 mg	14 szt. (1 blist. po 14 szt.)	05909991062927	2019-01-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,37	15,09	18,71	13,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Diovan, tabl. powł., 160+25 mg	14 szt. (1 blist. po 14 szt.)	05909991062927
Co-Dipper, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	05909990830107	2019-08-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	21,60	22,68	28,36	28,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Dipper, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	05909990830107

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	I rzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowego	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestrowymi objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Co-Dipper, tabl. powł., 160+25 mg	56 szt.	0590999030138	2019-01-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowanej	34,56	36,29	45,08	45,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Dipper, tabl. powł., 160+25 mg	56 szt.	0590999030138
Co-Valsoor, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	05909990740277	2019-01-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowanej	20,74	21,78	27,46	26,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Valsoor, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	05909990740277
Co-Valsoor, tabl. powł., 160+25 mg	56 tabl.	05909990740284	2018-01-01	5 lat	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowanej	38,34	40,26	49,00	49,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Valsoor, tabl. powł., 160+25 mg	56 tabl.	05909990740284
Co-Valsoor, tabl. powł., 160+25 mg	98 szt.	05909990740291	2019-07-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowanej	67,09	70,44	82,36	82,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Co-Valsoor, tabl. powł., 160+25 mg	98 szt.	05909990740291
Tensar HCT, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	05909990704262	2019-01-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowanej	18,82	19,76	25,44	25,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Tensar HCT, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	05909990704262
Walsartan + HCT Geroprim, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 tabl.	05909991136376	2017-07-01	5 lat	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowanej	16,61	17,44	23,12	23,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Walsartan + HCT Geroprim, tabletki powlekane, 160+25 mg	28 tabl.	05909991136376
Walsartan + hydrochlorotiazyd Krka, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	05909990847655	2018-07-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowanej	19,17	20,13	25,81	25,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Walsartan + hydrochlorotiazyd Krka, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	05909990847655
Valtricom HCT, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	05909990862399	2019-05-01	3 lata	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowej zbilansowanej	21,55	22,63	28,31	26,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Valtricom HCT, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	05909990862399

Spis rysunków

- Rys. 1. Połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej z uwzględnieniem ich przydatności i dostępności SPC..... 20
- Rys. 2. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku poniżej 65 lat. 21

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego.....	10
Tab. 2. Badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego.....	13
Tab. 3. Czynniki wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym.	15
Tab. 4. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce – wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych.	17
Tab. 5. Wartość wskaźnika DALY/YLL/YLD dla nadciśnienia tętniczego.	17
Tab. 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	22
Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	28
Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	29
Tab. 9. Tabela zestawienia działań niepożądanych – ChPL Valtricom®.	33
	38
Tab. 11. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	38
Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii pierwotnego nadciśnienia tętniczego.	40
Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów złożonych: amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd.....	47
Tab. 14. Zestawienie wybranych komparatorów.	49
Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – amlodypina.....	51
Tab. 16. Charakterystyka komparatorów – amlodypina.....	53
Tab. 17. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	59
Tab. 18. Sposób i poziom finansowania amlodypiny 5 i 10 mg ze środków publicznych (NFZ).	61
Tab. 19. Sposób i poziom finansowania walsartanu + hydrochlorotiazynu (160 mg+ 12,5 mg; 160 mg + 25 mg) ze środków publicznych (NFZ).	69

Bibliografia

- ACC/AHA 2017** Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1269-1324.
- AEK Valtricom** Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Bangalore 2007** Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine* (2007) 120, 713-719.
- Baszczuk 2014** Baszczuk A, Kopczyński Z, Musiałik K. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego na świecie i w Polsce. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014;5(4):141-147.
- ChPL Apo-Amlo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Amlo®, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22242>, dostęp online: 2019.10.15.
- ChPL Co-Dipper** Charakterystyka Produktu Leczniczego Co-Dipper®, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23799>, dostęp online: 2019.10.15.
- ChPL Valtricom** Charakterystyka Produktu Leczniczego Valtricom®, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=40078>, dostęp online: 2019.10.11.
- Dezii 2000** Dezii CM. Medication noncompliance: what is the problem? *Manag Care*. 2000;9(9 Suppl):7-12.
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. European Medicines Agency, 2016.
- ESC/ESH 2018** Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym (2018). *Nadciśnienie tętnicze w praktyce rok 2018*, tom 4, nr 2.
- Falaszchetti 2009** Falaszchetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension*. 2009;53:480-486.
- Gradman 2010** Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL on the behalf of American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* 2010; 4(1): 42-50.
- Hansson 1998** 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;351:1755-62.

- HAS 2011** https://www.has-sante.fr/jcms/c_944504/fr/exforge-hct, dostęp online: 2019.10.11.
- HAS 2012** https://www.has-sante.fr/jcms/c_1250041/fr/exforge-hct, dostęp online: 2019.10.11.
- Kawecka-Jaszcz 2007** Kawecka-Jaszcz K, Pośnik-Urbańska A, Jankowski P. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w zależności od płci w świetle badań epidemiologicznych w Polsce. *Nadciśnienie tętnicze*, rok 2007, tom 11, nr 5.
- Kearney 2004** Kearney P.M, Whelton M, Reynolds K, Whelton P.K, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J. Hypertens.* 2004; **22**: 11-19.
- Kłoczek 2010** Kłoczek M, Brzozowska-Kiszka M, Rajzer M, Kawecka-Jaszcz K. Zmiany w jakości życia chorych na nadciśnienie tętnicze w czasie telemonitorowania domowych pomiarów ciśnienia. *Nadciśnienie tętnicze rok 2010*, tom 14, nr 2.
- Kopczyński 2011** Kopczyński J. Ocena wpływu hiperhomocysteinemii na wybrane parametry gospodarki lipidowej i lipoproteinowej w surowicy krwi u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze. Rozprawa doktorska. Poznań 2011.
- Lackland 2014** Lackland DT. Racial differences in hypertension: implications for high blood pressure management. *Am J Med Sci.* 2014 Aug;**348**(2):135-8.
- Law 2003** Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;**326**:1427-1434.
- Łazarczyk 2016** Łazarczyk M, Grabańska-Martyńska K, Cymerys M. Analiza spożycia soli kuchennej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 2, 84-92.
- Małyшко 2019** Małyшко J, Mastej M, Banach M, Tykarski A, Narkiewicz K, Hoffman P, Jankowski P, Nowicki M.P, Tomasik T, Władak A, Olszanecka A, Motyl A, Nowak D, Skowron Ł, Tomaszewski M, Beaney T, Xia X, Nillson P, Poulter N.R, Jóźwiak J. 2019. Do we know more about hypertension in Poland after the May Measurement Month 2017? –Europe. *European Heart Journal Supplements* 21.
- Michalsen 1998** Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart.* 1998;**80**:437-441.
- Mirczak 2014** Mirczak A., Profilaktyka nadciśnienia tętniczego krwi u osób starszych [w:] *Warsztaty edukacyjne seniora*, red. Naukowa N.G. Piłkuła, Wydawnictwo „Scriptum”, Świętochłowice-Kraków 2014, s. 103-123.
- MPZ 2018** Mapa potrzeb zdrowotnych 2018, mapy dla 30 grup chorób. <http://mpz.mz.gov.pl/mapa/mapy/woj-kujawsko-pomorskie/#>, dostęp online: 2019.10.09.
- NFZ 2019** Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ o zdrowiu – nadciśnienie tętnicze. Warszawa, maj 2019.
- NICE 2019** NICE guideline. Hypertension in adults: diagnosis and management. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>, dostęp online: 2019.10.11.
- Paczkowska 2012** Paczkowska A, Bryl W, Hoffmann K, Nowakowska E, Koligat D, Kus K, Zaprutko T, Ratajczak P. Analiza kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce. *Nowiny Lekarskie* 2012, **81**, 2, 145-151.
- PBS 2010** <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/pbac-psd-Amlodipine-july10>, dostęp online: 2019.10.11.
- Pizoń 2011** Pizoń T, Rajzer M, Kameczura T. Rola układu renina-angiotensyna-aldosteron w etiologii i patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz jego powikłań

- narządowych – co pozostało z koncepcji Laragha i Aldermana? Nadciśnienie tętnicze, rok 2011, tom.
- PTNT 2019** Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019, tom 5, nr 1, strony: 1-86. https://nadciśnienietętnicze.pl/ptnt/wytyczne_ptnt, dostęp online: 2019.10.29.
- Raskeliene 2009** Raskeliene V, Babarskiene MR, Macijauskiene J, Seskevicius A. Impact of duration and treatment of arterial hypertension on health-related quality of life. *Medicina (Kaunas)*. 2009;45(5):405-11.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Ruzicka 2001** Ruzicka M, Leenen FH. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs*. 2001;61:943-954.
- Sever 2011** Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *European Heart Journal* (2011) 32, 2499-2506.
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2019.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784).
- Wald 2009** Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *The American Journal of Medicine* 2009;122: 290-300.
- WHO 2013** World Health Organization. A global brief on Hypertension, Silent killer, global public health crisis. World Health Organization 2013. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/?jsessionid=4E36FD9133231EA017DC89D0D50A52C6?sequence=1>, dostęp online: 2019.10.09.
- WHO DALY** https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/, dostęp online: 2019.10.09.
- WHO DALY 2016** https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html dostęp online: 2019.10.09.
- Zdrojewski 2012** Zdrojewski T, Więcek A, Grodzicki T, Broda G, Bandoz P, Mossakowska M, Ślusarczyk P, Chudek J, Włzner B, Wyrzykowski B, 2012. Rozpowszechnienie, świadomość i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 65. roku życia w Polsce, w: Mossakowska, A., Więcek, A., Błędowski, P. (Red.), PolSenior. Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia, s. 155-168.
- Ziegelstein 2003** Ziegelstein RC. Adherence to medication regimens and recommended lifestyle changes in patients with cardiovascular disease. *Adv Stud Med*. 2003;3:150-156.
- Zygmuntowicz 2011** Zygmuntowicz M, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Jakość życia osób z nadciśnieniem tętniczym. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2011, tom 7, nr 3.