



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Peryndopryl stosowany w
monoterapii w leczeniu
nadciśnienia tętniczego i
choroby niedokrwiennej serca**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0369

Warszawa, październik 2011

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM : [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinie do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano Deklaracji Konfliktu Interesów od żadnego z ekspertów.

Zastosowane skróty:

ACEI- inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*)

AMI/HYD- amiloryd w połączeniu z hydrochlorotiazylem

ARB- bloker receptora angiotensyny (z ang. *angiotensin receptor blockers*)

ASA- leki przeciwplatekcyjne

BP- ciśnienie krwi (z ang. *blood pressure*)

CCB - bloker kanału wapniowego (z ang. *calcium-channel blocker*)

CCS- Canadian Cardiovascular Society

CHD- stabilna choroba wieńcowa (z ang. *coronary heart disease*)

ChNS- stabilna choroba wieńcowa, stabilna dławica piersiowa (z ang. *stable angina*)

CVD- choroba sercowo- naczyniowa (z ang. *cardiovascular disease*)

ENA- enalapryl

ESC- The European Society of Cardiology

ESH- European Society of Hypertension

OZW- ostre zespoły wieńcowe

PER- peryndopryl

RAA- układ renina-angiotensyna-aldosteron

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	16
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	18
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	19
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	19
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	21
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	23
2.3.1. Interwencje	23
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	23
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	23
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski	23
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	24
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	24
2.3.2. Komparatory	24
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami.....	26
2.3.2.2. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce.....	26
2.3.2.3. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	26
2.3.2.4. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	27
2.3.2.5. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	30
3. Opinie ekspertów.....	33
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	35
4.1. Rekomendacje kliniczne	35
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	39
5. Finansowanie ze środków publicznych	41
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	41
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	41
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	44
6.1. Analiza kliniczna skuteczności peryndoprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego	44
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	46
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	54
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej	57
6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	57
6.1.3.1.1. Informacje z raportu.....	57

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje.....	69
6.2. Analiza kliniczna skuteczności peryndoprylu w leczeniu choroby niedokrwiennej serca	69
6.2.1. Metodologia analizy klinicznej.....	70
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	73
6.2.3. Wyniki analizy klinicznej	75
6.2.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	75
6.2.3.1.1. Informacje z raportu.....	75
6.2.3.2. Bezpieczeństwo.....	80
6.2.3.2.1. Informacje z raportu.....	80
6.2.3.2.2. Inne odnalezione informacje.....	88
6.3. Analiza ekonomiczna	89
6.3.1. Metodologia analizy ekonomicznej.....	90
6.3.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	95
6.3.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	98
6.3.3.1. Informacje z raportu.....	98
6.4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	108
6.4.1. Metodologia oceny	108
6.4.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	110
6.4.3. Informacje z raportu	110
6.4.3.1. Informacje z innych źródeł.....	121
6.4.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	122
7. Podsumowanie	124
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	124
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	124
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	126
8. Piśmiennictwo.....	132
9. Załączniki.....	133

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2010-04-02, MZ-PL-460-8365-233/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 2011-11-15 (MZ-PLA-460-12508-5/GB/11)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wyskospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

perindoprilum

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne SA,
EGIS Polska Sp. z o.o.,
Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o.o.,
KRKA Polska Sp. z o.o.,
Servier Polska Sp. z o.o.

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Nazwa chemiczna	Podmiot
Inhibitory konwertazy angiotensyny	
Captoprilum	Biofarm Sp. z o.o., Polska
	Egis Pharmaceuticalis Plc, Węgry
	Jelfa S.A. P.F., Polska
	Polfarmex S.A., Polska
Enalaprilum	1 A Pharma GmbH, Niemcy
	Zakłady Farm. "Polpharma" S.A., Polska
	Warszawskie Zakł.Farm. Polfa S.A., Polska
Lisinoprilum	Gedeon Richter Plc., Węgry
	Gedeon Richter Ltd., Węgry
	Sandoz GmbH, Austria
	Ratiopharm GmbH, Niemcy
	Grodziskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa Sp. z o.o., Polska
	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o., Polska

	Msd Polska Sp. z o.o., Polska
	Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o., Polska
	Ranbaxy Ireland Ltd, Irlandia
Ramiprilum	Krka D.D., Novo Mesto, Słowenia
	Apotex Europe B.V., Holandia
	Adamed Sp. z o.o., Polska
	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Polska
	Sandoz Gmbh, Austria
	Zakłady Farm. "Polpharma" S.A., Polska
	Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o., Polska
	Ratiopharm Gmbh, Niemcy
	Stada Arzneimittel Ag, Niemcy
	Farma Projekt Sp. z o.o., Polska
	Sanofi Aventis Deutschland Gmbh, Niemcy
	Actavis Nordic A/S, Dania
	Quinaprilum
Pfizer Europe Ma Eeig, Wielka Brytania	
Godecke Gmbh, Niemcy	
Icn Polfa Rzeszów S.A., Polska	
Generics (Uk) Ltd., Wielka Brytania	
Biofarm Sp. z o.o., Polska	
Zakłady Farm. "Polpharma" S.A., Polska	
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Polska	
Benazeprilum	Stada Arzneimittel Ag, Niemcy
	+Pharma Arzneimittel Gmbh, Austria
	Meda Aktiebolag, Szwecja
Cilazaprilum	Krka D.D., Novo Mesto, Słowenia
	Polfarmex S.A., Polska
	Roche Polska Sp. z o.o., Polska
Fosinoprilum	Bristol Myers Squibb S.R.L., Włochy
Trandolaprilum	Abbott Laboratoires Poland Sp. z o.o., Polska
	Abbott Gmbh & Co. Kg, Niemcy
	Arrow Poland S.A., Polska
	Ratiopharm Gmbh, Niemcy
Moexiprilum	Schwarz Pharma Ag, Niemcy
Imidaprilum	Jelfa S.A. P.F., Polska
Połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z lekami moczopędnymi	
Lisinoprilum, Hydrochlorothiazidum	Grodziskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa Sp. z o.o., Polska
	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o., Polska
tert-Butylamini perindoprilum, Indapamidum	Krka Polska Sp. z o.o., Polska
	Anpharm S.A. Warszawa, Polska
	Les Laboratoires Servier, Francja
Hydrochlorothiazidum, Ramiprilum	Sanofi Aventis Deutschland Gmbh, Niemcy
Hydrochlorothiazidum, Quinaprilum	Parke Davis Gmbh, Niemcy
Cilazaprilum, Hydrochlorothiazidum	Roche Polska Sp. z o.o., Polska
Połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z antagonistami kanałów wapniowych	
Perindoprilum, Amlodipinum	Les Laboratoires Servier, Francja
Ramiprilum, Felodipinum	Sanofi Aventis Deutschland Gmbh, Niemcy
Antagoniści receptora angiotensyny II, proste	
Losartanum	Apotex Europe B.V., Holandia
	Msd Polska Sp. z o.o., Polska
	Sandoz Gmbh, Austria
	Krka D.D., Novo Mesto, Słowenia
	Biofarm Sp. z o.o., Polska
	Generics (Uk) Ltd., Wielka Brytania
	Ratiopharm Gmbh, Niemcy
	Farmacom Sp. z o.o., Polska
	Zentiva A.S., Słowacja
	Icn Polfa Rzeszów S.A., Polska
	Actavis Hf., Islandia
	Farma Projekt Sp. z o.o., Polska
	Stada Arzneimittel Ag, Niemcy

w leczeniu nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca

	Adamed Sp. z o.o., Polska
Eprosartanum	Solvay Pharmaceuticals B.V., Holandia
Valsartanum	Ratiopharm Gmbh, Niemcy
	Novartis Pharma Stein Ag, Szwajcaria
	Novartis Pharma Gmbh, Niemcy
	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o., Polska
	Egis Pharmaceuticalis Plc, Węgry
	Krka D.D., Novo Mesto, Słowenia
	Celon Pharma Sp. z o.o., Polska
Irbesartanum	Galex D.D., Słowenia
Irbesartanum	Sanofi Pharma Bms Snc, Francja
Candesartanum Cilexetilum	Astrazeneca Ab, Szwecja
Telmisartanum	Boehringer Ingelheim Intern.Gmbh, Niemcy
	Bayer Schering Pharma Ag, Niemcy
Połączenia antagonistów angiotensyny II z lekami moczopędnymi	
Losartanum, Hydrochlorothiazidum	Msd Polska Sp. z o.o., Polska
	Krka D.D., Novo Mesto, Słowenia
	Zentiva K.S., Czechy
	Icn Polfa Rzeszów S.A., Polska
Valsartanum, Hydrochlorothiazidum	Ratiopharm Gmbh, Niemcy
	Novartis Pharma Gmbh, Niemcy
	Krka D.D., Novo Mesto, Słowenia
	Egis Pharmaceuticalis Plc, Węgry
Telmisartanum, Hydrochlorothiazidum	Boehringer Ingelheim Intern.Gmbh, Niemcy
	Bayer Schering Pharma Ag, Niemcy
Połączenia antagonistów angiotensyny II z antagonistami kanałów wapniowych	
Valsartanum, Amlodipinum	Novartis Europharm Limited, Wielka Brytania

Źródło: Informator o Lekach, www.mz.gov.pl

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia

W dniu 2 kwietnia 2010 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 marca 2010 r., znak MZ-PL-460-8365-233/GB/10. Zakres zlecenia i przedmiot zlecenia: przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji, w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego - leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum, a także perindoprilum w połączeniu z innym lekiem obniżającym ciśnienie tętnicze - na podstawie art. 31 e ust.1, art. 31 f. ust 5 oraz art., 31 h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz. U. z 2009 roku, nr 118 poz. 989).

Przedmiotowy raport dotyczy zastosowania peryndoprylu w monoterapii.

Analizy farmakoeconomiczne

Zwrócono się prośbą o analizy HTA, do następujących podmiotów odpowiedzialnych: ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne SA, EGIS Polska Sp. z o.o, Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o.o., KRKA Polska Sp. z o.o., Servier Polska Sp. z o.o.. Otrzymano od nich następujące dokumenty:

- KRKA Polska Sp. z o.o.
 - „Analiza problemu decyzyjnego peryndoprylu (Prenessa®) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym”; Instytut Arcana Sp. z o.o.: [REDACTED]; Kraków 2010.
 - „Analiza efektywności klinicznej peryndoprylu (Prenessa®) w porównaniu z enalaprylem oraz amilorydem w połączeniu z hydrochlorotiazylem w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym; Instytut Arcana Sp. z o.o.: [REDACTED]; Kraków 2010.
 - „Peryndopryl (preparat Prenessa®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego - analiza ekonomiczna”, Instytut Arcana Sp. z o.o.: [REDACTED]; Kraków 2010.
 - „Peryndopryl (preparat Prenessa®) oraz peryndopryl + indapamid (preparat Co-Prenessa®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego - analiza wpływu na system ochrony zdrowia”; Instytut Arcana [REDACTED] Krakow 2010.
- Servier Polska Sp. z o.o (we współpracy z firmą ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne SA oraz EGIS firmą Polska Sp. z o.o)
 - „Peryndopryl w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca, Analiza kliniczna”; HealthQuest Sp. z o.o.: [REDACTED]; Warszawa 2010.
 - „Peryndopryl w nadciśnieniu tętniczym, Analiza kliniczna”; HealthQuest Sp. z o.o.: [REDACTED] Warszawa 2010.
 - „Peryndopryl, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia” HealthQuest Sp. z o.o.: [REDACTED] Warszawa 2011.
 - „Peryndopryl w nadciśnieniu tętniczym, Analiza minimalizacji kosztów” HealthQuest Sp. z o.o.: [REDACTED]; Warszawa 2011.
- Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o.o.
 - „Zastosowanie preparatu Vidotin® (peryndopryl) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i stabilnej choroby wieńcowej, Analiza problemu decyzyjnego”; Centrum HTA: [REDACTED] Kraków 2010.
 - „Analiza kliniczna preparatu Vidotin® (peryndopryl), stosowanego w terapii nadciśnienia tętniczego i stabilnej choroby wieńcowej w porównaniu do wybranych komparatorów, Przegląd systematyczny medycznych baz danych”; Centrum HTA: [REDACTED] Kraków 2010.

- o „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o braku finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vidotin® (perindopryl) w Polsce”; Centrum HTA: ██████████ Kraków 2010.
- o „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego dla stosowania peryndoprylu (Vidotin®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej w warunkach polskich, Analiza minimalizacji kosztów, Zestawienie kosztów”; Centrum HTA ██████████ Kraków 2010.

Termin realizacji zlecenia

Pismem z 25 sierpnia 2011 r., znak MZ-PLE-460-8365-455/GB/11, Minister Zdrowia wyznaczył termin realizacji zlecenia na 31 października 2011 r. Następnie pismem z dnia 12 września 2011 r., znak MZ-PLA-460-12508-5/GB/11, został on przesunięty na 15 listopada 2011 r. Kolejnym pismem z dnia 7 października 2011 r., znak MZ-PLA-460-12508-9/GB/11 przesunięto termin oceny perindoprylu w połączeniu z innym lekiem obniżającym ciśnienie do 31 stycznia 2012 r.

Źródło: AW-1, AW-2, AW-3, AW-52.

2.1. Problem zdrowotny

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Nadciśnienie tętnicze, czyli podwyższone ciśnienie krwi, w zależności od etiologii dzieli się na pierwotne (o nieznanym przyczynie; > 90% przypadków) oraz wtórne (o znanym przyczynie). Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w pierwotnym nie udaje się wykryć jednoznacznej przyczyny.

Według Wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, a także wytycznych European Society of Hypertension (ESH) i The European Society of Cardiology (ESC) z roku 2007 wyróżnia się następującą klasyfikację ciśnienia prawidłowego i nadciśnienia tętniczego:

Klasyfikacja ciśnienia tętniczego [mm Hg]			
Kategoria	Skurczowe		Rozkurczowe
Ciśnienie optymalne	< 120	i	< 80
Ciśnienie prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130–139	i/lub	85–89
Nadciśnienie stopień 1	140–159	i/lub	90–99
Nadciśnienie stopień 2	160–179	i/lub	100–109
Nadciśnienie stopień 3	≥ 180	i/lub	≥ 110
Nadciśnienie izolowane skurczowe	≥ 140	i	< 90

Etiologia

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

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

Ich działania są ze sobą ściśle powiązane na zasadzie sprzężeń zwrotnych, ulegających zaburzeniu w przebiegu nadciśnienia tętniczego, co prowadzi do ustalenia ciśnienia krwi na wyższym poziomie.

Ponadto wykazano wpływ na wysokość ciśnienia tętniczego czynników środowiskowych, takich jak: spożycie soli, aktywność fizyczna, otyłość oraz stres psychiczny.

Przyczyny wtórnego nadciśnienia tętniczego:

- choroby nerek (choroby mięszzowe; nadciśnienie naczyniowonerkowe; nowotwory wydzielające reninę; zespoły pierwotnej retencji sodu - zespół Liddle'a, zespół Gordona),
- choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego (hiperaldosteroizm pierwotny, wywołany gruczolakiem lub obustronnym przerostem kory nadnerczy; zespół Cushinga; guz chromochłonny; nadczynność lub niedoczynność tarczycy; nadczynność przytarczyc; zespół rakowiaka; akromegalia),
- koarktaacja aorty,
- stan przedzucawkowy lub rzucawkowy,
- ostry stres - oparzenia, odstawienie alkoholu u osób uzależnionych, psychogenna hiperwentylacja, hipoglikemia, po dużych zabiegach operacyjnych,
- zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu,
- zwiększona objętość płynu wewnątrznaczyniowego,
- choroby układu nerwowego (stany zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego; zespół Guillaina i Barrégo; porażenie czterokończynowe; dysautonomia rodzinna),
- leki (sympatykomimetyki, kortykosteroidy, erytropoetyna, cyklosporyna, takrolimus, inhibitory monoaminoooksydazy, doustne środki antykoncepcyjne),
- substancje toksyczne (narkotyki - amfetamina, kokaina; zatrucie metalami ciężkimi, nadużywanie alkoholu, nikotylna).

Źródło: AW-4;

A. Szczeklik: *Medycyna Praktyczna, Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2010; str. 377-380.*

Epidemiologia

Rozkład ciśnienia tętniczego w populacji dorosłych Polaków (wg NATOPL III PLUS, 2002, które przeprowadzono w populacji 3051 dorosłych Polaków w wieku 18-93 lat): nadciśnienie tętnicze - 29%; ciśnienie wysokie prawidłowe - 30%; ciśnienie prawidłowe - 21%; ciśnienie optymalne - 20%. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego wzrasta z wiekiem: 18-30 lat - 5%, 31-44 lat - 15%, 45-65 lat - 45%, > 65 lat - 59%. W badaniu WOBASZ (2003-2005) w populacji polskiej 13 545 osób (6392 mężczyzn i 7153 kobiet) w wieku 20-74 lat, nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 42% mężczyzn i 33% kobiet.

Źródło:

A. Szczeklik: *Medycyna Praktyczna, Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2010, str. 378.*
AW-5; AW-6.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Rozpoczęcie terapii

Postępowanie diagnostyczne podjęte u chorego z nadciśnieniem tętniczym ma na celu oszacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie: stopnia nadciśnienia tętniczego, obecności innych czynników ryzyka, subklinicznych uszkodzeń narządowych i chorób współistniejących. Pozwala to ocenić ryzyko dodane jako niskie, umiarkowane, wysokie i bardzo wysokie. Ocena ryzyka jest podstawą wyboru najlepszej strategii leczenia pacjenta i/lub innego postępowania. U młodszych osób decyzje dotyczące leczenia powinno się opierać na określeniu ryzyka względnego, czyli podwyższenia ryzyka w stosunku do przeciętnego ryzyka w populacji.

Źródło: AW-7.

Leczenie

Podstawowym celem prowadzonej terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinno być zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności leczenie nadciśnienia tętniczego powinno prowadzić do obniżenia BP do wartości prawidłowych lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Wynika to z licznych obserwacji wskazujących, że skuteczne obniżenie BP zmniejsza ryzyko powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, zwłaszcza udaru oraz ostrych incydentów wieńcowych, a także opóźnia progresję choroby nerek. Jednocześnie globalna strategia leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna obejmować skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Podstawowe grupy leków w terapii nadciśnienia tętniczego:

- o udowodnionym wpływie na rokowanie
- stosowane w monoterapii
- zalecane w leczeniu skojarzonym:
 - diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne)

- β-adrenolityki (preferowane wazodilatacyjne)
- antagoniści wapnia (preferowane dihydropirydynowe)
- **inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę**
- leki blokujące receptor AT1 (sartany)

Monoterapia nadciśnienia tętniczego

Większość współczesnych leków hipotensyjnych stosowanych pojedynczo wykazuje efekt hipotensyjny u około 50–60% chorych, a zwiększanie dawki leku do maksymalnej w niewielkim stopniu poprawia efekt obniżenia ciśnienia, natomiast znacznie zwiększa ryzyko działań niepożądanych. Dlatego terapię rozpoczyna się od jednego leku tylko w przypadku nadciśnienia tętniczego **1. stopnia**. Należy pamiętać, że korzyści z leczenia wynikają w głównej mierze z faktu obniżenia BP, dlatego szczególnie w monoterapii preferowane są leki o wysokim wskaźniku T/P (trough/peak), które zapewniają lepszą kontrolę BP przez całą dobę i pozwalają na dawkowanie raz na dobę jednej tabletki, co poprawia współpracę z chorym. Przesłanką patofizjologiczną do wyboru leku, od którego należy rozpocząć terapię w niepowikłanym nadciśnieniu tętnicznym, może być wiek chorego. Leki blokujące układ RAA oraz β-adrenolityki mogą być skuteczniejsze u pacjentów młodszych, często z tzw. nadciśnieniem oporowym, wysokoreninowym, a diuretyki tiazydowe i antagoniści wapnia u pacjentów starszych.

Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego

Większość pacjentów z nadciśnieniem tętnicznym wymaga do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia dwóch leków hipotensyjnych. Dlatego w nadciśnieniu tętnicznym **2. i 3. stopnia** leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia jednego lub obu leków do dawki maksymalnej.

Do podstawowych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe należą:

- **ACEI + antagonistą wapnia**,
- **ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny**,
- **ARB + diuretyk tiazydowy**,
- **ARB + antagonistą wapnia**.

Terapia pacjentów z nadciśnieniem i powikłaniami sercowymi (choroba niedokrwienne serca, niewydolność serca):

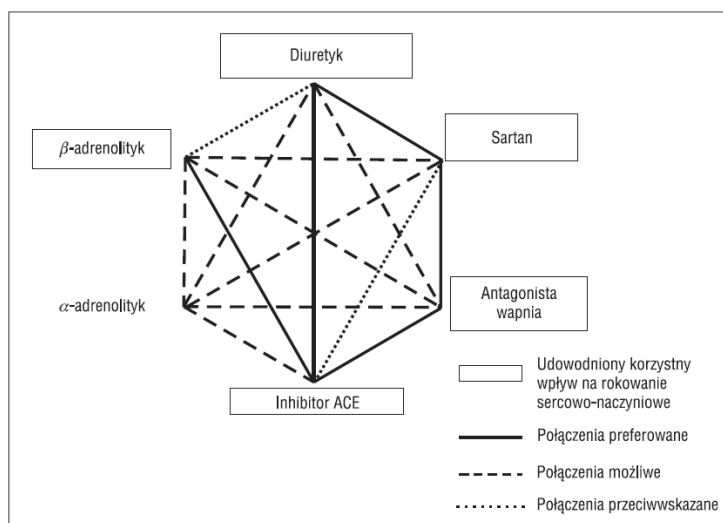
- **ACEI i β-adrenolityk - połączenie powszechnie stosowane**
 - leki blokujące RAA z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas (należy bardzo ostrożnie kojarzyć, ponieważ połączenie to może powodować hiperkaliemię)
 - antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy
 - β-adrenolityk + antagonistą wapnia (pochodna dihydropirydyny)
- } stosowane są rzadziej, głównie w przypadku przeciwwskazań do leków blokujących układ RAA

Niezalecane połączenia:

- β -adrenolityk + diuretyk tiazydowy (zwiększone ryzyko zaburzeń metabolicznych oraz rozwoju cukrzycy; mniej efektywna prewencja ryzyka sercowo-naczyniowego),
- ACEI + sartan (zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek, przy braku dodatkowych korzyści)
- antagoniści wapnia (werapamil i diltiazem) + β-adrenolityki (sprzyjają bradykardii i niewydolności serca)
- diuretyki + α-adrenolitykami (sprzyjają hipotonii ortostatycznej)

Źródło: AW-7.

Preferencje łączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej podsumowano na poniższej rycinie (Źródło: AW-7).



Około 20% pacjentów wymaga do osiągnięcia dobrej kontroli BP co najmniej trzech preparatów. W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym podstawową terapią trójlekową jest połączenie leku blokującego układ RAA, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego. Podstawowym kryterium doboru leków w terapii skojarzonej powinno być zwiększenie efektu terapeutycznego oraz poprawa tolerancji leczenia.

Źródło: AW-7.

STABILNA CHOROBA WIEŃCOWA (STABILNA DŁAWICA PIERSIOWA)

Choroba niedokrwienne serca (ChNS) jest szerokim pojęciem, obejmującym wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm.

Choroba wieńcowa obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych.

Podział choroby wieńcowej:

- stabilne zespoły wieńcowe (choroba wieńcowa przewlekła)
 - **dławica piersiowa stabilna**
 - sercowy zespół X
 - dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi
- ostre zespoły wieńcowe (OZW)

Na podstawie wyjściowego EKG wyróżnia się ostre zespoły wieńcowe:

- bez uniesienia ST
- z uniesieniem ST.

Dławica piersiowa stabilna to zespół kliniczny charakteryzujący się uczuciem bólu w klatce piersiowej (lub jego równoważnikiem) z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego, wywołanego zwykle wysiłkiem fizycznym i niezwiązanego z martwicą. Zespół ten jest wyrazem niedostatecznej podaży tlenu w stosunku do zapotrzebowania mięśnia sercowego. Stabilną dławicę piersiową rozpoznaje się, jeśli objawy dławicowe nie uległy nasileniu w ciągu ostatnich 2 miesięcy.

Tabela. Klasyfikacja ciężkości dławicy wg Canadian Cardiovascular Society (CCS)

klasa	objawy
klasa I	zwyczajna aktywność fizyczna nie wywołuje dławicy piersiowej; dławica występuje tylko przy większym, gwałtowniejszym lub dłużej trwającym wysiłku fizycznym
klasa II	niewielkie ograniczenie zwyczajnej aktywności fizycznej; dławica występuje: - przy szybkim chodzeniu po płaskim terenie lub szybkim wchodzeniu po schodach - przy wchodzeniu pod górę - przy chodzeniu po płaskim terenie lub wchodzeniu po schodach, po posiłkach, gdy jest zimno, wieje wiatr, pod wpływem stresu emocjonalnego lub tylko w ciągu kilku godz. po przebudzeniu

klasa III	znaczne ograniczenie zwykłej aktywności fizycznej; dławica występuje przy przejściu 100–200 m po terenie płaskim lub przy wchodzeniu po schodach na jedno piętro w normalnym tempie i w zwykłych warunkach
klasa IV	niemożność wykonywania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez objawów dławicowych; objawy dławicowe mogą występować w spoczynku

Źródło: AW-8;

A. Szczeklik: Medycyna Praktyczna, Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2010, str. 157-162.;
Runge . M. S., Ohman E: Kardiologia Nettera Tom 1, 2009, str. 69.

Etiologia

W warunkach zwiększonego zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen (wzrost częstości rytmu pracy serca i napięcia ścian, zwiększona kurczliwość) w celu zapewnienia odpowiedniej dostawy tlenu dochodzi do zwiększenia przepływu w tętnicach wieńcowych. Jeżeli w naczyniu nasierdziowym pojawi się istotne hemodynamicznie zawężenie, przepływ w spoczynku utrzymuje się przez kompensacyjne poszerzenie łożyska naczyniowego poza miejscem zawężenia. Dochodzi wówczas do redukcji rezerwy wieńcowej, która skutkuje niezdolnością zapewnienia dostawy tlenu w warunkach wzrostu zapotrzebowania miokardium. Objawy dławicy pojawiają się, gdy na skutek obecności zawężenia zaopatrzenie w krew żywej tkanki sercowej nie wystarczy, by kompensować zapotrzebowanie.

Źródło: Runge . M. S., Ohman E: Kardiologia Nettera Tom 1, 2009, str. 69.

Epidemiologia

Dławica piersiowa może być pierwszym objawem choroby wieńcowej (częściej u kobiet niż u mężczyzn), może też pojawić się u chorych po przebytych wcześniejszym ostrym zespole wieńcowym lub zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej. Zapadalność wynosi 2-4/1000, a chorobowość 20-40/1000. Zazwyczaj pojawia się po 40. rż. u mężczyzn i 50. rż. u kobiet.

Źródło: A. Szczeklik: Medycyna Praktyczna, Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2010, str. 161.

Częstość występowania dławicy rośnie gwałtownie z wiekiem u obojga płci: od 0,1–1% u kobiet w wieku 45–54 lat do 10–15% u kobiet w wieku 65–74 lat oraz od 2–5% u mężczyzn w wieku 45–54 lat do 10–20% u mężczyzn w wieku 65–74 lat. Dlatego szacuje się, że w większości krajów europejskich na dławicę piersiową cierpi od 20 000 do 40 000 osób na milion mieszkańców.

Źródło: AW-8.

Leczenie

Cele leczenia chorych ze stabilną dławicą piersiową:

- zapobieganie incydentom sercowo naczyniowym i tym samym wydłużenie przeżycia - poprzez hamowanie postępu choroby,
- zniesienie dolegliwości - poprzez zniesienie niedokrwienia mięśnia sercowego i zapobieganie jego nawrotom.

Leczenie obejmuje:

- redukcję czynników ryzyka miażdżycy (szczególnie: palenia tytoniu, otyłości, dyslipidemii, upośledzonej tolerancji glukozy i cukrzycy, nadciśnienia tętniczego; modyfikacja czynników ryzyka miażdżycy może mieć korzystny wpływ nie tylko na rokowanie, ale również na występowanie bólu dławicowego,
- leczenie chorób nasilających dławicę piersiową (niedokrwistość, nadczynność tarczycy, zaburzenia rytmu przebiegające z szybką czynnością komór),
- leczenie przeciwplatekcyjne w celu zapobiegania incydentom zakrzepowym,
- leczenie przeciwniedokrwienne w celu zniesienia dolegliwości.

Leki poprawiające rokowanie:

- leki przeciwplatekcyjne (ASA)
- statyny
- **inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)**
- β-blokery

Leki zmniejszające nasilenie objawów i/lub niedokrwienie:

- β-blokery
- blokery kanału wapniowego
- azotany
- inne leki: iwabradyna, molsydomina, nikorandil

Strategia leczenia zachowawczego

Każdy chory ze stabilną dławicą piersiową powinien przyjmować:

- ASA
- statynę
- **ACEI** (stosowanie ACEI w typowych **dawkach zaleca się szczególnie w stabilnej chorobie wieńcowej współistniejącej z nadciśnieniem tętniczym**, cukrzycą, niewydolnością serca lub dysfunkcją skurczową lewej komory; u pozostałych chorych z dolegliwościami dławicowymi można rozważyć zastosowanie ACEI)

Źródło: A. Szczeklik: Medycyna Praktyczna, Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2010, str. 166-170.

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Wg opinii eksperckich:

- przedwczesny zgon
- niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa)
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba
- obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej

Uzasadnienie: Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju groźnych powikłań sercowo-naczyniowych – m.in. zawału serca oraz udaru mózgu, które stanowią jedne z najczęstszych przyczyn przedwczesnych zgonów oraz niezdolności do pracy w Polsce i innych krajach europejskich.

Źródło: AW-53, AW-54

Wg innych źródeł:

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych na świecie oraz stanowi najważniejszy czynnik ryzyka choroby wieńcowej, niewydolności serca, chorób sercowo-naczyniowych, choroby naczyń obwodowych oraz niewydolności nerek zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet.

Źródło: AW-26

Dane WHO (ang. *World Health Organization*) wskazują, że nadciśnienie tętnicze zajmuje pierwsze miejsce wśród przyczyn zgonów na świecie

Źródło: AW-35

Istnieje odwrotna korelacja pomiędzy wartością BP a funkcjami poznawczymi, a ponadto nadciśnienie wiąże się ze zwiększonym odsetkiem występowania demencji. Począwszy od wartości ciśnienia skurczowego 115 mmHg oraz rozkurczowego 75 mmHg progresywnie i liniowo wzrasta śmiertelność z powodu choroby wieńcowej i udaru mózgu. Dodatkowo, dane przekrojowe uzyskane z *Framingham Heart Study* wykazały, że wartości BP w zakresie 130–139/85–89 mmHg wiążą się z ponad dwukrotnym wzrostem ryzyka względnego wynikającego z chorób sercowo-naczyniowych w porównaniu z wartościami BP poniżej 120/80 mmHg.

Źródło: AW-26.

Stabilna choroba wieńcowa

Spośród 56 milionów zgonów na całym świecie w roku 2001, ponad 29% było spowodowane chorobami układu krążenia, a ponad 12% właśnie chorobą niedokrwinną serca. W Europie choroba wieńcowa powoduje 1,92 miliona zgonów rocznie. W całej populacji europejskiej choroba wieńcowa powoduje 22% zgonów u kobiet i 21% u mężczyzn. W badaniu *Framingham Heart Study* wykazano, że ryzyko rozwoju objawowej choroby wieńcowej powyżej 40. roku życia wynosi 49% dla mężczyzn i 32% dla kobiet. Warto zaznaczyć, że u mężczyzn bardzo często pierwszą manifestacją choroby wieńcowej jest ostry zespół wieńcowy (68%), zaś u kobiet — stabilna dławica piersiowa (56%).

Choroba niedokrwienność serca (IHD, ang. *ischaemic heart disease, angina pectoris*, dławica piersiowa, choroba wieńcowa) to objawowy okres miażdżycy naczyń wieńcowych. Istotą choroby jest stała lub okresowa nierównowaga pomiędzy zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen i energię a możliwościami ich dostawy, co może prowadzić do niedotlenienia mięśnia sercowego. Do niedokrwienia mięśnia sercowego dochodzi dopiero wówczas, gdy stopień zwężenia światła tętnicy wieńcowej osiąga tzw. wartość krytyczną, tj. przekraczającą 75%.

Najczęściej zdarza się stabilna postać choroby wieńcowej. Typowym jej przejawem są bóle w klatce piersiowej, zlokalizowane z reguły za mostkiem, określane przez chorych jako dławienie, gniecienie, rozpieranie albo pieczenie czy palenie, nigdy - klucie, przeszywanie. Bóle z reguły promieniują do gardła, szyi, lewego lub prawego barku z uczuciem drętwienia rąk. Towarzyszą im niepokój, czasem duszność i kołatanie serca, niekiedy nudności, zawroty głowy. Dla stabilnej choroby niedokrwiennej typowe jest to, iż ból najczęściej występuje w czasie wysiłku fizycznego i szybko ustępuje po jego zaprzestaniu lub po zażyciu podjęzykowo nitrogliceryny.

Źródło: AW-35

Kontrola czynników ryzyka zarówno u osób wysokiego ryzyka, jak i u chorych z ustaloną chorobą wieńcową pozostaje niedostateczna, zwłaszcza jeśli chodzi o otyłość, palenie tytoniu oraz BP; dotyczy to przede wszystkim chorych z cukrzycą. Dzieje się tak, mimo że wydane rekomendacje wskazują na konieczność wzmocnienia rozpowszechniania i wdrażania zorganizowanych i opłacalnych działań prewencyjnych.

Wraz z poprawą przeżycia po ostrych zdarzeniach sercowo - naczyniowych wzrasta rozpowszechnienie choroby wieńcowej, zwłaszcza wśród starszych kobiet. Wiadomo, że cukrzyca jest silniejszym czynnikiem ryzyka dla kobiet, z tego też względu kontrola czynników ryzyka wśród chorych z cukrzycą staje się sprawą podstawową. Ponieważ na całym świecie wzrasta rozpowszechnienie nadwagi i otyłości, należy się spodziewać wzrostu częstości występowania cukrzycy typu 2 i jej powikłań. Opanowanie rosnącej epidemii otyłości powinno być priorytetem.

Źródło: AW-26.

Objawowa niewydolność serca

Częstość występowania niewydolności serca w Europie i USA szacuje się na ok. 1–4% populacji. W populacji europejskiej problem niewydolności serca dotyczy 2–4% społeczeństwa, jednocześnie obserwuje się ciągłą tendencję wzrostową. Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby rośnie wśród osób powyżej 75 roku życia, w związku z czym w tej grupie pacjentów odsetek ten wynosi 10–20%. W młodszej populacji niewydolność serca spotykana jest częściej u mężczyzn, co wiąże się z bardziej powszechnym i wcześniejszym występowaniem w tej grupie najczęstszej przyczyny tego schorzenia, czyli choroby wieńcowej.

Niewydolność serca to stan patofizjologiczny, w którym nieprawidłowa funkcja serca jest odpowiedzialna za przepływ tkankowy nieadekwatny w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego. Choroba ta najczęściej przebiega przewlekłe, z okresowymi zaostrzeniami wymagającymi intensywnego leczenia w warunkach szpitalnych. Niewydolność serca jest naturalną konsekwencją przebiegu wielu chorób układu sercowo-naczyniowego, m.in. choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, wad serca, kardiomiopatii. Stanowi ona zespół kliniczny, który definiuje się jako występowanie objawów zauważalnych przez pacjenta (uczucie duszności w spoczynku lub podczas wysiłku, męczliwość, znużenie, obrzęk wokół kostek) z towarzyszącymi objawami w badaniu lekarskim oraz nieprawidłowymi wynikami badań dodatkowych.

W przypadku braku leczenia niewydolności serca schorzenie ma zazwyczaj charakter postępujący i charakteryzuje się nasilającymi się objawami, nieplanowymi hospitalizacjami z powodu ostrej dekomensacji choroby, rozwojem powikłań (np. arytmii przedsionkowych) oraz krótkim okresem przeżycia.

Źródło: AW-35

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Vidotin® dostarczonej przez Podmiot odpowiedzialny, firmę Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, kod ATC: C09AA04

Opis i mechanizm działania:

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę, ACE). Enzym konwertujący, czyli kinaza, jest egzoptydazą, która umożliwia przekształcenie angiotensyny I w naczyniozwężającą angiotensynę II, a ponadto powoduje rozpad rozszerzającej naczynia bradykininy do nieczynnego heptapeptydu. Hamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego na uwalnianie reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ konwertaza angiotensyny inaktywuje bradykininę, hamowanie ACE prowadzi również do zwiększenia aktywności krążących i miejscowych układów kalikreiny-kininy (a w efekcie również do aktywacji układu prostaglandyn). Możliwe, że ten mechanizm przyczynia się do działania obniżającego ciśnienie tętnicze inhibitorów ACE i jest częściowo odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane leków z tej grupy (np. kaszel). Peryndopryl działa za pośrednictwem czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity nie wykazują działania hamującego konwertazę angiotensyny *in vitro*.

Dawkowanie i sposób podawania:

Preparat Vidotin® należy przyjmować raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

Dawkę należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od zmian ciśnienia tętniczego w reakcji na leczenie

Nadciśnienie tętnicze:

Preparat Vidotin® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innej grupy. Zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg i podawana jest raz na dobę, rano.

U pacjentów ze znacznym pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem elektrolitów i/lub płynów, niewyrównaną niewydolnością serca i/lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) po podaniu dawki początkowej może wystąpić znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego. U tych pacjentów zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 2 mg, a leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza.

Po miesiącu leczenia dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem, szczególnie u pacjentów leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Ponieważ u tych pacjentów może występować niedobór elektrolitów i/lub płynów, zalecana jest ostrożność. W miarę możliwości lek moczopędny należy odstawić 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem.

W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można odstawić leku moczopędnego, leczenie peryndoprylem należy rozpocząć od dawki wynoszącej 2 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy krwi. Kolejne dawki peryndoprylu należy dostosowywać w zależności od zmian ciśnienia tętniczego, uzyskanych w reakcji na leczenie. W razie konieczności można ponownie zastosować lek moczopędny.

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki wynoszącej 2 mg, którą można stopniowo zwiększyć do 4 mg po miesiącu leczenia, a następnie, jeśli to konieczne, do 8 mg, w zależności od czynności nerek.

Objawowa niewydolność serca: dotyczy tylko tabletek o mocy 4 mg

Zaleca się, aby leczenie peryndoprylem, na ogół podawanym w skojarzeniu z lekiem moczopędnym

nieoszczędzającym potasu i (lub) z digoksyną i (lub) z beta-adrenolitykiem rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, od zalecanej dawki początkowej wnoszącej 2 mg podawanej rano.

Dawkę tę można zwiększać o 2 mg w odstępach niekrótszych niż 2 tygodnie, do dawki 4 mg raz na dobę, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Dawkę należy dostosowywać na podstawie reakcji klinicznej danego pacjenta. W przypadku ciężkiej niewydolności serca, oraz u innych pacjentów należących do grupy dużego ryzyka (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i ze skłonnością do występowania zaburzeń

elektrolitowych, pacjenci otrzymujący równocześnie leki moczopędne i (lub) leki rozszerzające naczynia krwionośne) leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą. U pacjentów, u których występuje duże ryzyko objawowego niedośięnienia tętniczego, np. u pacjentów z niedoborem elektrolitów z hiponatremią lub bez ioponatremii, u pacjentów z hipowolemią lub po intensywnym leczeniu lekami moczopędnymi, zaburzenia te powinny być wyrównane przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem. Należy dokładnie kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek i stężenie potasu w surowicy, zarówno przed jak i w trakcie leczenia peryndoprylem.

Stabilna choroba niedokrwienne serca

Stosowanie peryndoprylu należy rozpocząć od dawki wynoszącej 4 mg raz na dobę przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie zwiększyć do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i pod warunkiem dobrej tolerancji dawki 4 mg. Pacjenci w podeszłym wieku powinny otrzymywać dawkę 2 mg raz na dobę przez tydzień, a potem 4 mg raz na dobę przez następny tydzień, przed zwiększeniem dawki do 8 mg na dobę, w zależności od czynności nerek. Dawkę można zwiększać tylko jeśli poprzednia, mniejsza dawka była dobrze tolerowana.

Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania peryndoprylu u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na peryndopryl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, lub na jakikolwiek inny inhibitor ACEI,
- obrzęk naczynioruchowy związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE w wywiadzie,
- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy,
- drugi i trzeci trymestr ciąży.

Źródło: AW-37.

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Wg opinii eksperckich:

[Redacted]

Istotność wnioskowanej technologii medycznej:

- ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia
- zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi

Uzasadnienie: Liczne badania kliniczne (m.in. EUROPA, PROGRESS, HYVET, ADVANCE, ASCOT) oparte na perindoprylu udowodniły skuteczność leku, także w dostępnych połączeniach w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w różnych grupach pacjentów.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Źródło: AW-53, AW-54

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Rozważając alternatywne świadczenia należy uwzględnić:

1. Działania dotyczące stylu życia;
2. Zastosowanie innych leków hipotensyjnych.

Okoliczności wyboru świadczeń alternatywnych opisano poniżej.

Wiele badań klinicznych z randomizacją dotyczących leczenia hipotensyjnego, porównujących zarówno leczenie aktywne vs placebo, jak i różne schematy leczenia oparte na odmiennych składnikach, potwierdza, że:

- główne korzyści z leczenia hipotensyjnego są spowodowane obniżeniem BP *per se* i w dużej mierze nie zależą od rodzaju zastosowanych leków;
- diuretyki tiazydowe (chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, blokery kanału wapniowego, ACEI oraz antagoniści receptora angiotensynowego mogą obniżyć BP i istotnie zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność związaną z chorobami sercowo-naczyniowymi. Wszystkie wymienione leki są więc odpowiednie dla rozpoczęcia i utrzymania leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym.

Decyzja o rozpoczęciu leczenia lekami hipotensyjnymi zależy od obecności lub braku ustalonej choroby sercowo-naczyniowej, cukrzycy, choroby nerek, zmian narządowych, a także, co jest istotne u wszystkich pozostałych osób, od szacunkowego całkowitego ryzyka wg systemu SCORE. Osoby, u których powtarzane pomiary BP wykazują nadciśnienie 2. lub 3. stopnia (tj. wartości skurczowe ≥ 160 mmHg lub wartości rozkurczowe ≥ 100 mmHg) są uważane za kandydatów do leczenia hipotensyjnego, ponieważ liczne badania kontrolne z użyciem placebo ostatecznie wykazały, że u osób z tak podwyższonymi wartościami BP obniżenie ciśnienia tętniczego zmniejsza zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, jakkolwiek korzyści mogą być niewielkie u chorych należących do grupy niskiego ryzyka CVD. Dane pochodzące z badań klinicznych z randomizacją nie dostarczają wskazówek dotyczących leczenia farmakologicznego na przykład u młodych kobiet bez innych czynników ryzyka. Potencjalne korzyści z zastosowania leków należy rozważyć w świetle ich skutków ubocznych, kosztów, zaangażowania zasobów medycznych oraz zmiany osób zdrowych w „chore”.

Wszystkim osobom z nadciśnieniem 1.–3. stopnia zaraz po postawieniu rozpoznania należy zapewnić odpowiednie poradnictwo dotyczące stylu życia, jako że czas wdrożenia leczenia farmakologicznego zależy od wysokości ryzyka całkowitego.

Farmakoterapia musi być wprowadzona natychmiast u chorych z nadciśnieniem 3. stopnia, jak również 1. i 2. stopnia w wypadku podwyższonego lub znacząco podwyższonego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, tj. u chorych z nadciśnieniem i ustaloną chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą nerek, uszkodzeniem narządowym (ang. *target organ damage*, TOD), cukrzycą lub z ryzykiem wg systemu SCORE $\geq 5\%$.

U chorych z nadciśnieniem 1. i 2. stopnia oraz umiarkowanym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym można odroczyć leczenie farmakologiczne na pewien czas, który pozwoli na dokonanie oceny efektów zalecanej modyfikacji stylu życia. Nieuzyskanie kontroli BP po odpowiednim czasie stosowania nefarmakologicznych sposobów leczenia powinno doprowadzić do wdrożenia leczenia farmakologicznego, dodatkowo do modyfikacji stylu życia. Jeżeli wyjściowe wartości BP znajdują się w zakresie wysokich wartości prawidłowych, decyzja o podaniu leków zależy od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. W wypadku cukrzycy, choroby naczyń mózgowych albo choroby wieńcowej dowody naukowe usprawiedliwiają zalecenia mówiące o wdrożeniu leczenia hipotensyjnego (łącznie z intensywnymi zmianami stylu życia) nawet u chorych z BP w zakresie wartości wysokich prawidłowych).

Działania dotyczące stylu życia obejmują: redukcję masy ciała u osób z nadwagą/otyłych, zmniejszenie dziennego spożycia chlorku sodu do $< 3,8$ g (spożycie sodu $< 1,5$ g/dobę, tj. 65 mmol/dobę), ograniczenie spożycia alkoholu do nie więcej niż 10–30 g etanolu dziennie u mężczyzn (1–3 standardowe miarki spirytusu, 1–3 kieliszki wina lub 1–3 butelki piwa) oraz 10–20 g etanolu dziennie u kobiet (1–2 jednostek objętości ww. napojów), a także regularną aktywność fizyczną u osób prowadzących siedzący tryb życia. Chorym z nadciśnieniem należy zalecić spożywanie większej ilości warzyw i owoców (4–5 porcji dziennie, tj. 300 g) oraz obniżenie spożycia tłuszczów nasyconych i cholesterolu.

Źródło: AW-26.

Poniżej przedstawiono schemat wyboru sposobu leczenia z uwzględnieniem szacunkowego całkowitego ryzyka wg systemu SCORE.

Źródło: AW-26.

Postępowanie wobec całkowitego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych – ciśnienie krwi

We wszystkich przypadkach należy poszukiwać odra podjąć działania wobec czynników ryzyka. Osoby z ustaloną CVD, cukrzycą lub chorobą nerek należą do grupy istotnie podwyższonego ryzyka, a pożądane wartości BP wynoszą $< 130/80$ mmHG, jeżeli jest to osiągalne. U wszystkich innych osób należy ocenić ryzyko wg systemu SCORE. Osoby ze zmianami narządowymi należy traktować jako osoby „zwiększonego ryzyka”

Ryzyko CVD wg SCORE	Ciśnienie krwi				
	prawidłowe	wysokie	stopień 1.	stopień 2.	stopień 3.

	<130/85	prawidłowe 130-139/85-89	140-159/90-99	160-179/100-109	≥180/110
Niskie <1%	modyfikacja stylu życia	modyfikacja stylu życia	modyfikacja stylu życia	farmakoterapia, jeżeli się utrzymuje	farmakoterapia
Umiarkowane 1-4%	modyfikacja stylu życia	modyfikacja stylu życia	+rozważyć farmakoterapię	farmakoterapia, jeżeli się utrzymuje	farmakoterapia
Podwyższone 5-9%	modyfikacja stylu życia	+rozważyć farmakoterapię	farmakoterapia	farmakoterapia	farmakoterapia
Istotnie podwyższone ≥10%	modyfikacja stylu życia	+rozważyć farmakoterapię	farmakoterapia	farmakoterapia	farmakoterapia

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczebność populacji wnioskowanej wskazana została na podstawie 2 źródeł tj. wielośrodkowego reprezentatywnego badania WOBASZ (Tykarski 2005), oraz obliczeń wykonanych przez firmę Centrum HTA – autorów raportu dot. produktu Vidotin

W Polsce badania epidemiologiczne związane z nadciśnieniem tętniczym prowadzone były od 1993 roku. Pierwsze, w ramach projektu WHO-Pol-MONICA dotyczyły wybranych lokalnych populacji prawobrzeżnej Warszawy oraz woj. tarnobrzeskiego. Kolejne, w latach 1994-2002 realizowane były w ramach programu NATPOL I-III i obejmowały reprezentatywną grupę dorosłych Polaków. Ponadto realizowane były również badania WISHE prowadzone w grupie 22880 pacjentów lekarzy rodzinnych oraz badania przesiewowe wielośrodkowe pod kryptonimem PENT. (Źródło: AW-6)

Najbardziej aktualne dane epidemiologiczne pochodzą jednak z badania WOBASZ realizowanego w latach 2003-2005. Było to badanie wielośrodkowe na reprezentatywnej grupie Polaków w wieku 20-74 lata. Badaniem objętych było 13545 osób w tym 7153 kobiety i 6392 mężczyzn. (Źródło: AW-38). Zgodnie z wynikami tego badania, częstość nadciśnienia tętniczego w Polsce w populacji badanych wynosi ok. 36% i stanowi wartość pośrednią pomiędzy rozwiniętymi krajami Europy.

Poniżej przedstawiono częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce w podziale na poszczególne województwa oraz w wybranych krajach europejskich, Stanach Zjednoczonych i Kanadzie.

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce w poszczególnych województwach (Źródło: AW-38).

WOJEWÓDZTWO	MĘŻCZYŹNI	WOJEWÓDZTWO	KOBIETY
wielkopolskie	50%	śląskie	38%
śląskie	49%	wielkopolskie	37%
mazowieckie	48%	mazowieckie	36%
dolnośląskie	44%	lubuskie	35%
małopolskie	44%	warmińsko-mazurskie	35%
opolskie	44%	opolskie	34%
lubuskie	43%	kujawsko-pomorskie	33%
podkarpackie	42%	małopolskie	32%
kujawsko-pomorskie	39%	podkarpackie	32%
zachodniopomorskie	39%	podlaskie	32%
pomorskie	38%	zachodniopomorskie	32%
warmińsko-mazurskie	38%	dolnośląskie	31%
podlaskie	37%	pomorskie	31%
świętokrzyskie	37%	świętokrzyskie	29%
łódzkie	30%	lubelskie	24%
lubelskie	24%	łódzkie	24%

Częstość nadciśnienia tętniczego w wybranych krajach europejskich, Stanach Zjednoczonych i w Kanadzie (Źródło: AW-6)

KRAJ	LATA	LICZBA BADANYCH	WIEK (LATA)	MĘŻCZYŹNI (%)	KOBIETY (%)	OGÓŁEM DLA POPULACJI (%)
Włochy	1998	8233	35-74	45	31	38
Szwecja	1990	1823	25-74	45	32	38
Wielka Brytania	1998	13586	16->80	47	37	42
Hiszpania	1990	2021	35-65	49	45	47
Finlandia	1997	7159	25-64	56	42	49
Niemcy	1997-1999	7124	18-79	60	50	55
Stany Zjednoczone	1988-1994	17530	18->80	30	26	28
Kanada	1986-1992	23129	18-74	31	24	27

Zgodnie z danymi GUS na 2009 rok populacja polski liczy ogółem 38 153 400 osób z tego w wieku 20-74 lata jest około 27 384 400 osób. (Źródło:AW-39).

Biorąc pod uwagę populację w przedziale 20-74 lata oraz wyniki badania WOBASZ należy przyjąć iż około 9 858 384 osób choruje w Polsce na nadciśnienie tętnicze.

Autorzy analizy przeprowadzonej przez firmę Centrum HTA liczebność populacji wnioskowanej obliczyli opierając się na:

- Informacjach od IMS Health Polska dotyczących sprzedaży wszystkich dostępnych na polskim rynku inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) (perindopryl, chinapryl, enalapryl, lizynopryl, ramipryl, trandolapryl, kaptopryl, cilazapryl, benazepryl, imidapryl, moeksypyl oraz fozynopryl) w okresie od stycznia 2008 roku do czerwca 2010 roku,
- wynikach badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych z dziedziny kardiologii, dotyczącego odsetka sprzedaży inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, które zostały wykorzystane w terapii nadciśnienia tętniczego, stabilnej choroby wieńcowej lub objawowej niewydolności serca,
- założonej zdefiniowanej dziennej dawce (ang. *Defined Daily Dose*; DDD).

Szczegółowy opis obliczania populacji wnioskowanej zamieszczony jest w materiałach źródłowych firmy Centrum HTA

Liczebność analizowanej populacji w trzech latach analizy

Scenariusz neutralny	1 rok analizy	2 rok analizy	3 rok analizy
liczebność populacji	6 488 220 (2 369 822 394/365,25)	7 021 178 (2 564 485 243/365,25)	7 554 136 (2 759 148 092/365,25)

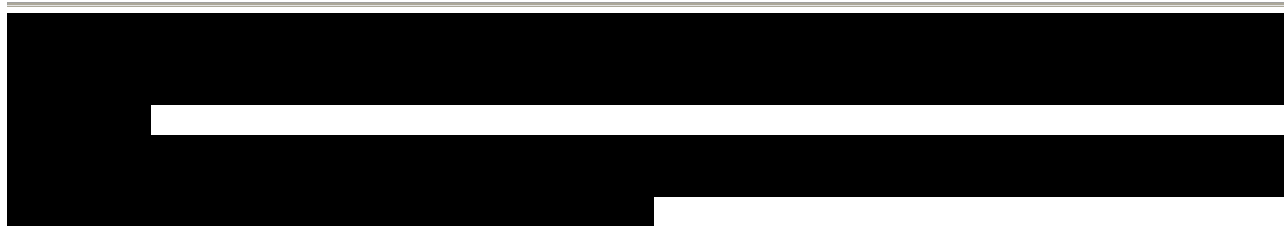
Źródło: AW-35.

Podsumowanie

- na nadciśnienie tętnicze w Polsce choruje około 36% populacji w wieku od 20 do 75 lat, czyli około 9 858 384 osób (Źródło: AW-38)
- częstość nadciśnienia tętniczego jest istotnie większa u mężczyzn (42,1%) niż u kobiet (32,9%) (Źródło: AW-38)
- populacja leczona inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (we wskazaniach: terapia nadciśnienia tętniczego, stabilnej choroby wieńcowej, objawowej niewydolności serca) w pierwszym roku analizy może wynieść 6 488 200 osób (Źródło: AW-35)

Wg opinii eksperckich:

„Oszacowana liczba chorych z nadciśnieniem tętniczym wg ostatnich danych pochodzących z NATPOL 2011 jest szacowana na 10,5 mln, pacjentów z chorobą wieńcową mamy ok. 1,5 mln (dane szacunkowe), z niewydolnością serca ok. 700 000 (dane szacunkowe).”



Źródło: AW-53, AW-54

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną PERINDOPRILUM

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

nazwa powszechna	produkt leczniczy	kod atc	podmiot odpowiedzialny	numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu		data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużeni a pozwolenia	data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterysty ki produktu leczniczego
				dawka/ nazwa	numer		
peryndopryl	VIDOTIN®	C09AA04	Gedeon Rychter Marketing Polska Sp. z o.o.	4mg	14738	10.07.2008	10.07.2008/3.04.2009/1.07.2010
				8 mg	14736		
peryndopryl	PRENESSA®		KRKA Polska Sp. z o.o.	2 mg	12237	09.05.2011	10.05.2006
				4 mg	12238	10.05.2006	29.05.2009
				8 mg	b.d.	bd	29.05.2009
peryndopryl	PRESTARUM®	C09AA04	Les Laboratoires Servier	5 mg	11797	29.08.2005	b.d
				10 mg	11772	29.08.2005	b.d

Źródło: AW-37, AW-40, AW-41, AW-42, AW-43, AW-44

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

- leczenie nadciśnienia tętniczego,
- leczenie objawowej niewydolności serca,
- leczenie stabilnej choroby wieńcowej.

Źródło: AW-37, AW-40, AW-41, AW-42, AW-43, AW-44

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindopril

Źródło: AW-1

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Wg opinii eksperckich:

„Obecne wskazania do perindoprylu obejmują trzy jednostki chorobowe: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa i niewydolność serca.”

Źródło: AW-53, AW-54

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Zagadnienia rejestracyjne dotyczące produktów leczniczych peryndoprylu zostały opisane w punkcie 2.3.1.1 niniejszego raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

Preparaty oparte na substancji czynnej perindoprilum są aktualnie refundowane (ryczałt + dopłata) na mocy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r. w sprawie limitów cen leków i wyrobów medycznych wydawanych świadczeniobiorcom bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub częściową odpłatnością.

Źródło: Informator o Lekach MZ, www.mz.gov.pl

2.3.2. Komparatory

W analizach przesłanych przez podmioty odpowiedzialne dokonano porównania preparatów zawierających peryndopryl z następującymi komparatorami

PREPARAT ZAWIERAJACY PERINDOPRYL	KOMPARATOR
Vidotin®	ramipryl
	lizynopryl
	enalapryl
	trandolapryl
	chinapryl
Preress®	enalapryl
	amiloryd+hydrochlorotiazyd
Prestarium®	enalapryl
	kaptopryl
	trandolapryl

Zagadnienia rejestracyjne dla komparatorów przedstawia tabela poniżej

NAZWA POWSZEC HNA	produkt leczniczy	Kod ATC	Podmiot odpowiedzial ny	numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu		data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	data zatwierdzeni a lub częściowej zmiany tekstu charakteryst yki produktu leczniczego
				dawka/ nazwa	numer		
chinapryl	ACCUPRO®	C09AA 06	Godecke GmbH	Accupro 5	R/7069	BRAK DANYCH	22.07.2008
				Accupro 10	R/7070		
				Accupro 20	R/7071		
				Accupro 40	10801		
enalapryl	Enarenal®	C09AA 02	Zakłady Farmaceutyc zne Polpharma S.A	5 mg	R/0149	24.06.1993/02.03.1 999/29.04.2004/29. 04.2005	12.12.2007
				10 mg	R/0150	24.06.1993/02.03.1 999/29.04.2004/29. 04.2005	
				20 mg	R/0208	26.05.1993/02.03.1 999/29.04.2004/29. 04.2005	
lizynopryl	Prinivil®	C09AA 03	MSD Polska	5 mg	4864	20.03.1995/31.03.2 000/02.12.2004/29. 04.2005/04.04.2006	08.03.2007
				10 mg	4865		
				20 mg	4866		
ramipryl	Ramikor®	C09AA 05	Ranbaxy Poland Sp. z o.o.	Ramikor kaps. 1,25 mg x 30	9674	05.12.2002	05.12.2002
				Ramikor kaps. 2,50 mg x 30	9671		
				Ramikor kaps. 5 mg x 30	9672		
trandolapryl	Trandogen®	C09AA 10	Generics UK Ltd	0,5 mg	14903	30.10.2008	30.10.2008
				1 mg	14904		
				2 mg	14905		
amylorid	Tialorid®	C03EA 01	Zakłady Farmaceutyc zne Polpharma S.A	5 mg+50 mg	R/2060	02.10.1978/14.06.1 999/16.08.2004/15. 06.2005	bd
				2,5 mg+25 mg	R/3738	06.11.1995/04.12.2 000/26.10.2005	bd
kaptopryl	Captopril Jelfa®	C09AA 01	Przedsiębior stwo Farmaceutyc zne Jelfa S.A.	12,5 mg	15003	1.12.2008	1.12.2008
				25 mg	15004		
				50mg	15005		

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Wg opinii eksperckich:

[REDAKTOWANE]

„Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011r. mamy 5 klas leków hipotensyjnych, które mogą być użyte jako leki pierwszego wyboru, wśród nich IKA, klasa perindoprilu. Klasa ta wyróżnia się liczbą wskazań dodatkowych, które powinny być brane pod uwagę przy wyborze konkretnego leku hipotensyjnego (np. współistniejąca choroba wieńcowa, cukrzyca, zespół metaboliczny, itp.). Wiele wskazań dodatkowych zostało stworzonych na podstawie badań klinicznych z perindoprilem.

Połączenia IKA z diuretykiem lub antagonistą wapnia zajmują istotne miejsce w obecnych w Polsce rekomendacjach.

Perindopril jest jedynym inhibitorem konwertazy, który posiada wskazanie w stabilnej chorobie wieńcowej; w aktualnych wytycznych dotyczących postępowania w tym schorzeniu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jest jednym z dwóch rekomendowanych inhibitorów (obok ramiprylu).”

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Źródło: AW-53, AW-54

2.3.2.2. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Wg opinii eksperckich:

[REDAKTOWANE]

”Z pewnością najtańsze są leki odtwórcze zwłaszcza starszych preparatów poszczególnych klas leków hipotensyjnych. Wśród IKA będą to generyki captoprilu, enalaprilu, ramiprilu, leki o stosunkowo krótkim okresie działania dawkowane 2-3razy na dobę w celu osiągnięcia właściwej kontroli ciśnienia tętniczego.”

Źródło: AW-53

2.3.2.3. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Wg opinii eksperckich:

[REDAKTOWANE]

„W zakresie redukcji ciśnienia tętniczego można przyjąć, że większość preparatów hipotensyjnych do podobnego poziomu obniża ciśnienie

- w zakresie długości działania, a więc parametru warunkującego także częstość dawkowania, jakość kontroli ciśnienia i wpływającego na współpracę z chorym rysują się istotne różnice, nowsze preparaty takie jak perindopril, trandolapril a spośród sartanów telmisartan wyróżniają się długim okresem działania

- w zakresie dowodów z badań klinicznych odnoszących się do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego różnice są jeszcze bardziej widoczne. W samej klasie IKA mamy takie o szeroko udokumentowanym wpływie na redukcję ryzyka oraz inne, które takich dowodów nie mają. Perindopril z pewnością należy do IKA o udokumentowanym wpływie na redukcję ryzyka włączając w to śmiertelność całkowita w nadciśnieniu tętniczym (metaanaliza prezentowana podczas kongresu ESC 2011)”

Źródło: AW-53, AW-54

2.3.2.4. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Wg opinii eksperckich:

„Najnowsze wytyczne PTNT z maja b.r. rekomendują rozpoczynanie leczenia od wybranego preparatu z 5 podstawowych klas hipotensyjnych celem redukcji ciśnienia tętniczego i zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. IKA, do których należy perindopril są klasą leków, która ma największą liczbę wskazań dodatkowych (czyli sytuacji klinicznych w których rekomendowane jest stosowanie tych preparatów), część z tych wskazań została oparta na wynikach badań z perindopilem. Zalecenia rekomendują stosowanie preparatów o długim okresie działania perindopril spełnia te kryteria) oraz stosowanie leków złożonych celem poprawy współpracy z chorym i skuteczności leczenia (oba dostępne w Polsce połączenia perindoprilu mieszczą w grupie leków złożonych zalecanych przez ekspertów PTNT).

Perindopril jest cytowany w obowiązujących także w Polsce zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jako jeden z dwóch inhibitorów konwertazy o udowodnionym wpływie na redukcje ryzyka sercowo-naczyniowego.”

Źródło: AW-53, AW-54

W europejskich zaleceniach z 2003 roku i 2007 roku dokonano przeglądu licznych randomizowanych prób klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego, porównujących zarówno aktywne leczenie z placebo, jak i schematy leczenia oparte na podawaniu różnych leków. Na podstawie tych analiz wywnioskowano, że główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżenia BP i są w znacznym stopniu niezależne od tego, jakie leki się stosuje.

Stwierdzono, że diuretyki tiazydowe (a także tiazydopodobne — chlortalidon i indapamid), b-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACEI (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors) i antagoniści receptora angiotensynowego mogą odpowiednio obniżyć BP oraz powodować istotną i ważną klinicznie poprawę rokowania sercowo-naczyniowego. Wszystkie te leki nadają się do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego zarówno w monoterapii, jak i w pewnych wzajemnych połączeniach.

Źródło: AW-45

Poniżej przedstawiono wskazania i przeciwwskazania do stosowania poszczególnych klas leków hipotensyjnych

Preferowany wybór grup leków w zależności od wskazań dodatkowych (Źródło: AW-55)

sytuacja kliniczna	rozpoczynanie terapii						terapia skojarzona			metyldopa
	diuretyk tiazydowy	β -adrenolityk	atmagonista wapnia (dp)	antagonista wapnia n-dp)	ACEI	ARB	antagonista aldosteronu	diuretyk pętlowy	β -adrenolityk	
przerost lewej komory serca					X	X				
przebyty zawał serca		X			X	X	X			
dławica piersiowa		X	X	X	X					
niewydolność serca	X	X*			X	X	X	X		
migotanie przedsionków nawracające					X	X	X			
migotanie przedsionków utrwalone		X		X						
częstoskurcz nadkomorowy				X						
tachyarytmie		X								
nadciśnienie u osób w podeszłym wieku	X		X		X	X				
przebytu udar mózgu	X				X					
miażdżycy tętnic obwodowych			X		X					
zespół metaboliczny			X	X	X	X				
cukrzyca					X	X				
dna moczanowa			X	X	X	X			X	
mikroa buminuria/białkomocz					X	X				
dysfunkcja nerek/nefropatia cukrzycowa, niecukrzycowa					X	X				
niewydolność nerek					X	X		X		
ciąża		X#	X							X
zaburzenia lipidowe			X	X	X	X			X	
jaskra		X								
osoby rasy czarnej	X		X							

* tylko metoprolol, bisoprolol, karwedilol, nebiwolol; dp – dihidropirydynowy; n-dp – niedihidropirydynowy

głównie labetalol

Bezwzględne i względne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych (Źródło: AW-55)

grupa leków	przeciwwskazania bezwzględne	przeciwwskazania względne
Leki moczopędne	dna moczanowa	zespół metaboliczny; nietolerancja glukozy; hiponatremia < 130 mmol/l; ciąża
β-adrenolityki	astma oskrzelowa, blok przedsionkowo-komorowy II lub III, bradykardia < 50/min	przewlekła obturacyjna choroba płuc; choroba naczyń obwodowych; zespół metaboliczny; nietolerancja glukozy; sportowcy i chorzy aktywni fizycznie
ACEI	ciąża, hiperkaliemia <5,0 mmol/l, obustronne zwiężenie tętnic nerkowych, obrzęk naczynioruchowy w wywiadach	
Antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny)		tachyarytmie; zespół chorego więzadła zatokowego; niewydolność serca
Antagoniści wapnia (werapamid/diltiazem)	blok przedsionkowo-komorowy II lub III, niewydolność serca; bradykardia < 50/min	uporczywe zaparcia (werapamil)
ARB	ciąża, hiperkaliemia <5,0 mmol/l, obustronne zwiężenie tętnic nerkowych,	
Antagoniści aldosteronu	niewydolność nerek; hiperkaliemia <5,0 mmol/l,	

Leki moczopędne

Leki moczopędne należą do podstawowych leków w monoterapii lub terapii złożonej nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, u chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek lub ze współistniejącą niewydolnością serca. Należy podkreślić, że pełny efekt hipotensyjny diuretyków tiazydowych występuje dopiero po kilkunastu dniach leczenia.

Leki blokujące receptory b-adrenergiczne (β-adrenolityki)

Stosowanie b-adrenolityków zalecane jest szczególnie: w nadciśnieniu współistniejącym z chorobą wieńcową, niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu, u chorych z objawami krążenia hiperkinetycznego i tachykardii. Ich działanie hipotensyjne po podaniu doustnym występuje w ciągu kilku godzin, ale pełen efekt leczenia ujawnia się dopiero po paru tygodniach. W ostatnich latach pojawiło się wiele kontrowersji co do stosowania b-adrenolityków w monoterapii u chorych z nadciśnieniem. Wytyczne utrzymały możliwość ich wdrażania przy rozpoczynaniu terapii, ale z zastrzeżeniami.

Leki b-adrenolityczne nie powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu u osób z cukrzycą i u chorych w podeszłym wieku, z wyjątkiem sytuacji, gdy u pacjenta występuje dławica piersiowa, stan po zawale serca lub rewaskularyzacji naczyń wieńcowych oraz niewydolność serca. Leki te nie powinny być również preferowane u chorych z zespołem metabolicznym, otyłością brzuszną, nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo czy upośledzoną tolerancją węglowodanów. Należy także pamiętać, że niekorzystne efekty metaboliczne b-adrenolityków ulegają nasileniu przy łącznym stosowaniu z tiazydami.

Antagoniści wapnia

Ważną zaletą antagonistów wapnia jest neutralność metaboliczna, w związku z tym są one przydatne w leczeniu chorych ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej. W szczególności należy podkreślić skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny u osób w podeszłym wieku, w tym także pacjentów z ISH.

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI)

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę są lekami pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca, niewydolnością serca, niewydolnością nerek, po udarze i w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z cukrzycą.

Leki blokujące receptor AT 1 (ARB, sartany)

Leki blokujące receptor AT1 są polecane u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z niewydolnością nerek (również na podłożu cukrzycy), niewydolnością serca oraz przy kaszlu po ACEI.

Podsumowanie (Źródło: AW-45)**Ramka 5. Wybór leków hipotensyjnych**

- 1) Duże metaanalizy dostępnych danych potwierdzają, że główne klasy leków hipotensyjnych, czyli: diuretyki, inhibitory ACE, antagoniści wapnia, antagoniści receptora angiotensynowego i β -adrenolityki, nie różnią się istotnie ogólną skutecznością hipotensyjną w leczeniu nadciśnienia
- 2) Nie ma również jednoznacznych dowodów, że główne klasy leków różnią się pod względem zmniejszania łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego lub ochrony przed poszczególnymi rodzajami incydentów, takimi jak udar mózgu czy zawał serca. W rezultacie można potwierdzić zasadność wniosku sformułowanego w zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku, że do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia hipotensyjnego nadaje się te wszystkie pięć klas leków, czyli diuretyki, inhibitory ACE, antagoniści wapnia, antagoniści receptora angiotensynowego oraz β -adrenolityki
- 3) Ponieważ odsetek pacjentów odpowiadających na dowolną klasę leków jest ograniczony, a pacjenci odpowiadający na jeden lek często nie odpowiadają na inny, utrzymywanie możliwości wyboru spośród wielu leków zwiększa szansę uzyskania kontroli BP u większego odsetka pacjentów z nadciśnieniem. Ma to zasadnicze znaczenie, ponieważ ochrona układu sercowo-naczyniowego przez leczenie hipotensyjne zależy w znacznym stopniu od samego obniżenia BP, niezależnie od tego, w jaki sposób się je uzyska
- 4) Każda klasa leków ma swoje przeciwwskazania w określonych sytuacjach klinicznych, natomiast w innych wywiera szczególnie korzystne działania i na tej podstawie należy dokonywać wyboru leku bądź leków. Tradycyjne dzielenie leków na te pierwszego, drugiego, trzeciego czy dalszego wyboru, przyjmując jako punkt odniesienia „przeciętnego” pacjenta, jest obecnie słabo uzasadnione z zarówno naukowego, jak i praktycznego punktu widzenia, a więc należy unikać takiego szeregowania leków
- 5) Leki działające poprzez bezpośrednie hamowanie aktywności reniny są obecnie jedyną nową klasą leków hipotensyjnych, która została ostatnio wprowadzona do praktyki klinicznej. Kilka dalszych nowych klas leków znajduje się obecnie w fazie wczesnych badań eksperymentalnych. Wybiórcza blokada receptorów endoteliny stwarza pewne nadzieje na poprawę częstości kontroli BP u pacjentów z nadciśnieniem, którzy wykazują oporność na terapię wielolekową

2.3.2.5. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Rada Konsultacyjna AOTM nie wydała dotychczas stanowiska dotyczącego zastosowania peryndoprylu we wnioskowanym wskazaniu.

Stanowiska / Rekomendacje Rady Konsultacyjnej dla innych substancji czynnych w rozpatrywanym problemie zdrowotnym:

Data i nr stanowiska/uchwały	Produkt leczniczy	Rekomendacja i uzasadnienie
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 78/23/2010 z dnia 8 listopada 2010r.	carvedilol (Vivacor®)	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Vivacor® (carvedilol) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu innych leków w tej grupie (betaadrenolityków III generacji). Uzasadnienie stanowiska Rada uznała, że karwedylol jest skutecznym i bezpiecznym lekiem hipotensyjnym, szczególnie wskazanym dla pacjentów cierpiących na zaburzenia metaboliczne. Karwedylol natomiast nie różni się istotnie od innych betaadrenolityków III generacji stosowanych w leczeniu hipotensyjnym wobec czego nie ma uzasadnienia wyższy koszt terapii tym lekiem.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 71/22/2010 z dnia 18 października 2010r.	nebiwolol (Nebicard®)	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Nebicard (nebiwolol), w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca, w ramach wykazu leków refundowanych z 30% odpłatnością, z limitem na poziomie najtańszego leku w tej grupie. Uzasadnienie stanowiska

Data i nr stanowiska/uchwały	Produkt leczniczy	Rekomendacja i uzasadnienie
		Nebivolol, w postaci preparatu Nedal, był już pozytywnie oceniony przez Radę w obydwu wskazaniach. Ponieważ obecnie oceniany wniosek nie zawierał nowych, istotnych danych dotyczących nebiwololu, Rada uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Nebicard na zasadach podobnych do preparatu Nedal.
Uchwała nr 39/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.	walsartan z hydrochlorotiazylem i telmisartan z hydrochlorotiazylem	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych leków złożonych składających się z walsartanu z hydrochlorotiazylem oraz z telmisartanu z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego z refundacją 50% i z limitem na poziomie najtańszego sartanu. Uzasadnienie rekomendacji <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność kliniczna (obniżenie ciśnienia krwi) przy stosowaniu leku złożonego jest większa, niż po zastosowaniu każdego leku z osobna. • Podawanie leku złożonego (jedna tabletką) znacząco zwiększa regularność przyjmowania leków w porównaniu do podawania każdego z produktów z osobna (dwie tabletki), co może zmniejszyć różnice pomiędzy wynikami leczenia nadciśnienia w populacji ogólnej, a próbami klinicznymi.
Uchwała 17/05/2008 z dnia 11 kwietnia 2008 r.	amlodypina/walsartan (Exforge®)	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie preparatu złożonego Exforge zawierającego amlodypinę i walsartan na liście leków refundowanych z 50% refundacją na poziomie limitu nieodbiegającego od limitu stosowanego w przypadku walsartanu. Uzasadnienie rekomendacji Rada uznała, iż preparat Exforge ma większą skuteczność niż amlodypina lub walsartan stosowane w monoterapii. We wniosku proponowana jest cena Exforge równa cenie walsartanu. Poprawa stosowania się pacjentów do zaleceń przy stosowaniu preparatu zawierającego oba leki w porównaniu do terapii prowadzonej dwoma oddzielnymi lekami (amlodypina + walsartan), przy mniejszym koszcie niż przy jednoczesnym stosowaniu obu składników uzasadnia finansowanie na rekomendowanym poziomie.
Stanowisko nr 44/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r.	nebiwolol (Nedal®)	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego nebiwolol (Nedal) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca, w ramach wykazu leków refundowanych z 30% odpłatnością, z limitem na poziomie najtańszego leku w tej grupie. Uzasadnienie rekomendacji Nebivolol jest kolejnym lekiem z grupy selektywnych beta-adrenolityków, który wyróżnia się dodatkowym działaniem rozszerzającym naczynia obwodowe poprzez wpływ na procesy syntezy tlenu azotu, lek ten wykazał się skutecznością u chorych z niewydolnością serca w podeszłym wieku w szerokim przedziale frakcji wyrzucania lewej komory, brak jednak danych na jego przewagę w zakresie efektywności klinicznej nad innymi lekami z tej grupy (karwedilem i bisoprololem).

Data i nr stanowiska/uchwały	Produkt leczniczy	Rekomendacja i uzasadnienie
		Nedal jest lekiem generycznym, w związku z czym może być refundowany z limitem ceny na poziomie najtańszego leku w tej grupie.
Stanowisko nr 21/06/2009 z dnia 16 marca 2009 r.	aliskiren (Rasilez®)	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych aliskirenu (Rasilez) w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Aliskiren jest nowym lekiem charakteryzującym się unikalnym mechanizmem działania poprzez blokowanie reniny. Dostępne badania kliniczne tego leku wskazują na podobną do innych leków blokujących układ renina-angiotensyna redukcję ciśnienia tętniczego oraz podobny profil bezpieczeństwa. Dotyczą one jednak zbyt krótkiego okresu leczenia, co nie pozwala na pełną ocenę efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii. Obecnie brak danych na temat wpływu aliskirenu na twarde punkty końcowe w postaci zdarzeń sercowo-naczyniowych, stanowiących główne powikłania i powód leczenia nadciśnienia tętniczego. Przedstawiona analiza ekonomiczna nie pozwala na wnioskowanie co do efektywności kosztowej. Natomiast koszt terapii jest wysoki i nie znajduje uzasadnienia w lepszej efektywności klinicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania aliskirenu ze środków publicznych.</p>

Źródło: www.aotm.gov.pl

3. Opinie ekspertów

[REDAKTOWANE]

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych:

„Blokadę układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron) można zaliczyć do podstawowych ingerencji terapeutycznych w leczeniu wielu schorzeń układu sercowo-naczyniowego

- Klasa IKA (inhibitorów konwertazy angiotensyny) jest wykorzystywana najczęściej do wspomnianej blokady RAA

- Preparaty zaliczane do IKA pomimo wspólnego mechanizmu wykazują różnice zarówno w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki (warunkujące stopień blokady układu RAA, częstość dawkowania, itp) jak i poziomu dowodów klinicznych

- Perindopril to IKA który wyróżnia się szeregiem istotnych z punktu widzenia klinicznego cech:

- jest lekiem o udokumentowanej skuteczności hipotensyjnej, także w populacji polskich pacjentów

- jest jednym z najdłużej działających IKA co umożliwia jego stosowanie raz na dobę, tego typu preparaty są rekomendowane przez obowiązujące zalecenia zarówno europejskie jak i polskie

- jest preparatem o szerokim dossier naukowym, jednym z najlepiej obecnie przebadanych IKA. Duże międzynarodowe projekty badawcze prowadzone u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ASCOT, HYVET), w chorobie wieńcowej (EUROPA, PREAMI), cukrzycy (ADVANCE) wskazują, że stosowanie tego leku, także w połączeniu z indapamidem czy amlodypiną (oba połączenia dostępne w Polsce), redukuje ryzyko sercowo-naczyniowe włączając w to ryzyko zgonu.

- jest jedynym IKA, który posiada tak szerokie wskazanie w chorobie wieńcowej i jednym z dwóch rekomendowanych przez europejskie wytyczne w terapii tego schorzenia

- upowszechnienie stosowania stałych połączeń perindoprilu z indapamidem lub amlodypiną ze względu na szerokie stosowanie tych molekuł w wolnych połączeniach może przyczynić się do istotnej poprawy skuteczności terapii nadciśnienia tętniczego w drodze poprawy współpracy z chorym.

- połączenie perindoprilu z amlodypiną jest obecnie jedynym posiadającym wskazanie w chorobie wieńcowej, połączenie z indapamidem w świetle przewag indapamidu nad hydrochlorotiazylem wydaje się być lepszą opcją terapeutyczną niż połączenia IKA z hydrochlorotiazylem.

- w mojej ocenie jest perindopril i jego połączenia są dobrze tolerowane i bezpieczne.”

Argumenty za niefinansowaniem ze środków publicznych:

„Z punktu widzenia medycznego, w świetle dostępnych danych klinicznych i obowiązujących zaleceń **nie widzę powodu** do nie finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych”

Stanowisko własne eksperta:

„Uważam, że finansowane perindoprilu oraz jego połączeń ze środków publicznych jest wskazane i uzasadnione. Lek od wielu lat jest obecny na polskim rynku i przyjmuje go systematycznie tysiące pacjentów. Poziom dowodów naukowych oraz wskazanie w chorobie wieńcowej niewątpliwie wyróżnia ten lek na tle innych IKA. Stałe kombinacje perindoprilu z amlodypiną i indapamidem mogą w istotny sposób poprawić skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego poprawiając współpracę z chorym.”

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Źródło: AW-53, AW-54

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

1) Polska

I. NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego; Zasady postępowania w nadciśnieniu tętnicznym - 2011 rok

W niepowikłanym nadciśnieniu tętnicznym terapię hipotensyjną można rozpocząć od preparatów z pięciu głównych grup leków hipotensyjnych, tak zwanych leków I rzutu, które mają udowodniony korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Są to:

- diuretyki tiazydowe,
- β -adrenolityki,
- antagoniści wapnia,
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors) oraz
- leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II, zwane potocznie sartanami (ARB, angiotensin receptor blockers).

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę są lekami preferowanymi w nadciśnieniu tętnicznym z uszkodzeniami narządowymi, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca, niewydolnością serca, chorobą nerek i w nadciśnieniu tętnicznym współistniejącym z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą oraz w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym u pacjentów po udarze. Metaanalizy sugerują dodatkowe działanie pozahipotensyjne ACEI w prewencji powikłań sercowych, które może być związane z efektem bradykininowym leków tej grupy. Wytyczne nie uwzględniają peryndoprylu, a jedynie całą grupę leków ACEI.

Źródło: AW-7

II. STABILNA CHOROBA WIEŃCOWA

Wytyczne postępowania w stabilnej dławicy piersiowej 2006

Eksperti Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw postępowania w stabilnej dławicy piersiowej

Niniejsze wytyczne są tłumaczeniem, dokonany za zgodą ESC, oryginalnego tekstu opublikowanego w European Heart Journal (Eur Heart J 2006; 27: 1341-81.)

Leczenie farmakologiczne mające na celu poprawę rokowania

Celem farmakologicznego leczenia stabilnej dławicy piersiowej jest poprawa jakości życia chorych poprzez zmniejszenie ciężkości i/lub częstości występowania objawów oraz poprawa rokowania.

- leki przeciwpłytkowe
- statyny
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)
- hormonalna terapia zastępcza
- β -adrenolityki
- blokery kanału wapniowego

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitory ACE) to leki o udowodnionej skuteczności w leczeniu nadciśnienia i niewydolności serca. Ze względu na redukcję częstości zawałów serca oraz zgonów sercowych, obserwowaną w badaniach u chorych z niewydolnością oraz po zawale serca, inhibitory ACE przebadano także w prewencji wtórnej u chorych z chorobą wieńcową bez współistniejącej niewydolności serca. Wytyczne nie uwzględniają peryndoprylu, a jedynie całą grupę leków ACEI.

Farmakologiczne leczenie objawów niedokrwienia

Objawy dławicy piersiowej i oznaki niedokrwienia (także niemego) można zmniejszyć za pomocą leków, które redukują zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen i/lub zwiększają przepływ krwi do niedokrwionych obszarów serca. Najczęściej stosowanymi lekami przeciwdławicowymi są β -adrenolityki, CCB i organiczne azotany.

- azotany krótko działające
- azotany długo działające
- β -adrenolityki
- blokery kanału wapniowego (CCB)
- leki otwierające kanały potasowe (nikorandil)

- inne leki: iwabradyna, trimetazydyna, randazylna

Źródło: AW-8

2) Inne kraje

Wielka Brytania, MHRA

Public Assessment Report, Perindopril tert-butylamine, Decentralised Procedure 2010

Peryndopryl w dawce 2mg, 4mg i 8 mg może być użyty:

- w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (nadciśnienie)
- w celu zmniejszenia ryzyka chorób serca, takich jak zawał serca, u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (stan, w którym dopływ krwi do serca jest zmniejszony lub zablokowany) i którzy już przeżyli zawał serca i /lub operację w celu poprawy dopływu krwi do serca poprzez rozszerzenie naczyń z nim powiązanych).

Dodatkowo peryndopryl w dawce 2 i 4 mg może być użyty do leczenia niewydolności serca.

Źródło: AW-9

Kanada

Summary Basis of Decision (SBD) COVERSYL® (Perindopril arginine) 2006

Peryndopryl argininy Coversyl ® w dawce 2,5 mg, 5 mg oraz 10 mg może być użyty:

- w leczeniu łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia oraz
- w leczeniu łagodnej do umiarkowanej zastoinowej niewydolności serca.

Źródło: AW-10

I. NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Stany Zjednoczone, Agency for Healthcare Reserch and Quality (AHRQ); Clinical practice guidelines on arterial hypertension. 2007 update.

Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tetniczego u pacjentów bez współistniejącej choroby

- diuretyki
- β-blokery
- inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI)
- blokery kanału wapniowego
- α-blokery
- bloker receptora angiotensyny II (ARA II)

Inhibitory ACEI mogą być wykorzystywane jako alternatywa dla diuretyków w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, i w przypadku braku zwężenia tętnicy nerkowej.

Źródło: AW-11

Wielka Brytania, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)

NICE clinical guideline 127, Hypertension - The clinical management of primary hypertension in adults 2011

Etap 1 leczenia

Osoby w wieku poniżej 55 lat

- terapia z użyciem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), lub
- tanie blokery receptora angiotensyny-II (ARB) - jeśli inhibitor ACE nie jest tolerowany, np. z powodu kaszlu.

Nie wskazane jest łączenie ACE z ARB.

Osoby w wieku powyżej 55 lat oraz czarni pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego w każdym wieku:

- terapia z użyciem blokerów kanału wapniowego (CCB)
- diuretyki tiazydowe - w przypadku gdy terapia z CCB nie jest odpowiednia, na przykład z powodu obrzęku lub nietolerancji, lub gdy istnieją dowody na niewydolność serca lub wysokie ryzyko niewydolności serca.

W leczeniu pierwszego rzutu nadciśnienia tętniczego, β-blokery nie są preferowane. Jednakże, ich użycie może być rozważone u młodych ludzi, szczególnie w przypadku:

- osób z nietolerancją lub z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II, lub
- kobiet w wieku rozrodczym, lub

- osób z objawami zwiększonej aktywności układu współczulnego.

Jeśli leczenie rozpoczęto β -blokerem i istnieje potrzeba dodatnia drugiego leku, zalecane jest dodanie blokera kanału wapniowego, a nie diuretyku tiazydowego w celu redukcji ryzyka zachorowania na cukrzycę.

ETAP 2 leczenia

- CCB w połączeniu z inhibitorem ACE lub ARB - jeśli uzyskano kontrolę ciśnienia krwi w pierwszym etapie leczenia,
- diuretyki tiazydowe - w przypadku, gdy terapia z CCB nie jest możliwa do zastosowania w drugim etapie leczenia, na przykład z powodu obrzęku lub nietolerancji, lub gdy istnieją dowody na niewydolność serca lub wysokie ryzyko niewydolności serca.
- ARB zamiast inhibitora ACE w połączeniu z CCB - czarni pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego.

ETAP 3 leczenia

- połączenie inhibitora ACE lub blokera receptora angiotensyny II, blokera kanału wapniowego oraz diuretyków tiazydowych.

ETAP 4 leczenia

W przypadku osób, u których po leczeniu optymalną lub najlepiej tolerowaną dawką inhibitora ACE lub ARB z CCB i diuretykiem, ciśnienie krwi pozostaje wyższe niż 140/90 mm Hg, zaleca się rozważanie podania czwartego leku przeciwnadciśnieniowego i/lub zasięgnięcie opinii ekspertów.

Źródło: AW-12

Zalecenia ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego - 2007 rok

2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

Liczne randomizowane próby kliniczne dotyczące leczenia hipotensyjnego, zarówno porównujące aktywne leczenie z podawaniem placebo, jak i porównujące schematy terapeutyczne oparte na różnych lekach, potwierdzają wnioski zawarte w zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku, że:

- główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżenia ciśnienia tętniczego, w znacznym stopniu niezależnie od tego, jakie leki zostały zastosowane w tym celu oraz
- diuretyki tiazydowe (a także chlortalidon i indapamid), β -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensynowego mogą odpowiednio obniżać ciśnienie tętnicze oraz powodować istotne i ważne zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

Wszystkie te leki nadają się zatem do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego w monoterapii lub skojarzeniu.

Tabela. Stany przemawiające za stosowaniem określonych klas leków hipotensyjnych

Diuretyki tiazydowe	B-adrenolityki	Antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny)	Antagoniści wapnia (werapamil/diltiazem)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Izolowane nadciśnienie skurczowe (w podeszłym wieku) ▪ Niewydolność serca ▪ Nadciśnienie u osób rasy czarnej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dławica piersiowa ▪ Po zawale serca ▪ Niewydolność serca ▪ Tachyarytmie ▪ Jaskra ▪ Cięża 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Izolowane nadciśnienie skurczowe (w podeszłym wieku) ▪ Dławica piersiowa ▪ Przerost lewej komory ▪ Miażdżycza tętnic szyjnych/wieńcowych ▪ Cięża ▪ Nadciśnienie u osób rasy czarnej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dławica piersiowa ▪ Miażdżycza tętnic szyjnych ▪ Częstoskurcz nadkomorowy
<u>Inhibitory ACE</u>	Antagoniści receptora angiotensynowego	Antagoniści aldosteronu	Diuretyki pętlowe
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niewydolność serca ▪ Dysfunkcja lewej komory ▪ Po zawale serca ▪ Nefropatia cukrzycowa ▪ Nefropatia niecukrzycowa ▪ Przerost lewej komory ▪ Miażdżycza tętnic szyjnych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niewydolność serca ▪ Po zawale serca ▪ Nefropatia cukrzycowa ▪ Białkomocz/M kroalbuminuria ▪ Przerost lewej komory ▪ Migotanie przedsionków ▪ Zespół metaboliczny 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niewydolność serca ▪ Po zawale serca 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schyłkowa niewydolność nerek ▪ Niewydolność serca

<ul style="list-style-type: none">▪ Białkomocz/M kroalbuminuria▪ Migotanie przedsionków▪ Zespół metaboliczny	<ul style="list-style-type: none">▪ Kaszel wywołany przez inhibitory ACE		
--	--	--	--

Źródło: AW-13

II. STABILNA CHOROBA WIEŃCOWA

Stany Zjednoczone, Agency for Healthcare Reserch and Quality (AHRQ); Management of stable angina. A national clinical guideline 2007

Leczenie farmakologiczne:

Monoterapia

- β -blokery (I linia),
- blokery kanału wapniowego, pochodne dihydropirydyny
- podjęzykowe tabletki lub spray triazotan glicerolu
- blokery kanału wapniowych, długo działające azotany lub nikorandyl - u pacjentów, którzy nie tolerują β -blokerów.

Leczenie skojarzone

- blokery kanału wapniowego + β -blokery

Zapobieganie nowym zdarzeniom naczyniowym

- aspiryna i statyny
- inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE)

Źródło: AW-14

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);

A national clinical guideline, Management of stable angina 2007

Monoterapia - złagodzenie objawów dławicy piersiowej

- β -blokery,
- aktywatory kanału potasowego,
- azotany,
- inne leki: iwabradyna.

Terapia skojarzona - złagodzenie objawów dławicy piersiowej

- blokery kanału wapniowego + β -blokery,
- azotany lub nikorandil + inny lek przeciwdławicowy..

Zapobieganie nowym zdarzeniom naczyniowym

- leki przeciwplatekcyjne,
- statyny
- inhibitory ACE

Źródło: AW-15

Wielka Brytania, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) NICE clinical guideline 126, Management of stable angina 2011

- Prewencja i leczenie epizodów dławicy piersiowej: stosowanie krótko-działających azotanów
- Profilaktyka wtórna:
 - aspiryna - lek przeciwplatekcyjny;
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) - osoby ze stabilną chorobą wieńcową i cukrzycą.
 - statyny
- W pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie:
 - β -blokerów, lub
 - blokerów kanału wapniowego } wybór leku zależy od schorzeń współistniejących, przeciwwskazań i preferencji osobistych
- W przypadku braku tolerancji β -blokerów lub blokerów kanału wapniowego, zaleca się rozważenie zastosowania innych opcji terapeutycznych.
- Jeśli nie uzyska się wystarczającej kontroli choroby przy użyciu β -blokerów lub blokerów kanału wapniowego, zaleca się rozważenie przejścia na inną terapię lub terapię z połączeniem tych dwóch leków.

- W rutynowym leczeniu pierwszej linii stabilnej dławicy piersiowej nie zaleca się stosowania leków innych niż β -blokerów lub blokerów kanału wapniowego.
- W przypadku braku tolerancji β -blokerów lub blokerów kanału wapniowego lub gdy obydwa leki są przeciwwskazane, zaleca się rozważenie monoterapii z zastosowaniem jednego z następujących leków:
 - długo działające azotany, lub
 - iwabradyna, lub
 - nikorandyl, lub
 - ranolazyna.
 } wybór leku zależy od schorzeń współistniejących, przeciwwskazań i preferencji osobistych
- W przypadku nie uzyskania wystarczającej kontroli choroby monoterapią, przy użyciu β -blokerów lub blokerów kanału wapniowego, oraz gdy inne opcje są przeciwwskazane lub nie są tolerowane, należy dodatkowo rozważyć następujące leki:
 - długo działające azotany, lub
 - iwabradyna, lub
 - nikorandyl, lub
 - ranozazyna.
 } wybór leku zależy od schorzeń współistniejących, przeciwwskazań i preferencji osobistych
- Nie zaleca się stosowania terapii z użyciem trzech leków, u ludzi którzy uzyskali kontrolę choroby przyjmując dwa leki.

Źródło: AW-16

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francja, Haute Autorité de Santé (HAS)

2006

Produkt leczniczy Coversyl (perindopryl) w dawce 2 mg, 4 mg.

Wniosek o pozostawienie na liście leków refundowanych ze środków publicznych.

Wskazanie:

- Nadciśnienie tętnicze,
- Objawowa niewydolność serca.

Rekomendacja: rekomendacja pozostawienia na liście leków refundowanych ze środków publicznych.

Poziom refundacji: 65%.

2008

Produkt leczniczy Coversyl (perindopryl) w dawce 2 mg, 4 mg, 8 mg.

Wniosek dotyczył wpisu na listę leków refundowanych ze środków publicznych i zatwierdzonych do użytku szpitalnego dla nowego wskazania: "Stabilna choroba wieńcowa: Zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i / lub rewaskularyzacją "

Wskazanie:

- Nadciśnienie tętnicze: leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Niewydolność serca: leczenie objawowej niewydolności serca (Coversyl 2 i 4 mg)

- Stabilna choroba wieńcowa: zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i / lub rewaskularyzacją.

Rekomendacja: rekomendacja umieszczenia na liście leków refundowanych ze środków publicznych oraz na wykazie produktów leczniczych zatwierdzonych do użytku szpitalnego oraz różnych usług publicznych w rozszerzonym wskazaniu i dawkowaniu.

Poziom refundacji: 65%

2008

Produkt leczniczy Biocoversyl (perindopryl arginine) w dawkach 2,5 mg, 5 mg, 10 mg

Wskazanie:

- Nadciśnienie tętnicze: leczenie nadciśnienia tętniczego,
- Niewydolność serca: leczenie objawowej niewydolności serca,

- Stabilna choroba wieńcowa: zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i / lub rewaskularyzacją.

Rekomendacja: rekomendacja umieszczenia na liście leków refundowanych ze środków publicznych oraz na wykazie produktów leczniczych zatwierdzonych do użytku szpitalnego oraz różnych usług publicznych.

Poziom refundacji: 65%.

Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC) - 2008

Produkt leczniczy Coversyl Arginine (perindopryl arginine) w dawce 2,5mg, 5 mg oraz 10 mg.

Rekomendowane wskazania:

- Nadciśnienie tętnicze,
- Objawowa niewydolność serca (dawka 2,5 mg oraz 5 mg)

Produkt jest również wskazany do stosowania w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i/lub rewaskularyzacją, jednakże wskazanie to nie zostało poddane przeglądowi przez SMC.

Źródło: AW-17, AW-18, AW-19, AW-20

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparaty oparte na substancji czynnej perindoprilum są aktualnie refundowane (ryczałt + dopłata) na mocy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r. w sprawie limitów cen leków i wyrobów medycznych wydawanych świadczeniobiorcom bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub częściową odpłatnością.

Refundowane w Polsce preparaty oparte na substancji czynnej perindoprilum wraz z obowiązującą wysokością limitu

Nazwa leku	Postać	Dawka	Opak. handl.	Koszt DDD/DD [PLN]	Odpłatność pacjenta [PLN]	Kwota ref. NFZ [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]
Prestarium	tabletki powlekane	10 mg	30 tabl.	0,56	42,34	7,18	49,52	10,38
Irpax	tabletki	4 mg	30 tabl. (blister)	0,77	23,15	0,95	24,10	4,15
Lextril	tabletki	4 mg	30 tabl.	0,68	20,47	0,95	21,42	4,15
Prenessa	tabletki	4 mg	30 tabl. (1 blister 30 szt.)	0,51	15,44	0,95	16,39	4,15
Coverex	tabletki	4 mg	30 tabl.	0,77	23,15	0,95	24,10	4,15
Stopress	tabletki	4 mg	30 tabl. (3x10)	0,68	20,52	0,95	21,47	4,15
Vidotin	tabletki	4 mg	30 tabl. (3x10)	0,53	15,95	0,95	16,90	4,15
Prestarium	tabletki powlekane	5 mg	30 tabl.	0,79	29,49	1,99	31,48	5,19
Prenessa	tabletki	8 mg	30 tabl.	0,4	24,00	5,11	29,11	8,31
Stopress	tabletki	8 mg	30 tabl. (3x10)	0,4	24,00	5,11	29,11	8,31
Vidotin	tabletki	8 mg	30 tabl. (3x10)	0,49	29,11	5,11	34,22	8,31
Lextril	tabletki	8 mg	30 tabl.	0,5	30,24	5,11	35,35	8,31

Źródło: Informator o lekach MZ na dzień 06/10/2011

Podmioty odpowiedzialne dla refundowanych produktów leczniczych zawierających perindoprilum:

Egis Pharmaceuticals Plc, Węgry
Anpharm S.A. Warszawa, Polska
Glenmark Pharmaceuticals S.R.O., Czechy
Krka Polska Sp. Z O.O., Polska
Les Laboratoires Servier, Francja
Zakłady Farm. "Polpharma" S.A., Polska
Gedeon Richter Ltd., Węgry

Źródło: Informator o lekach MZ

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Według informacji uzyskanych od podmiotów odpowiedzialnych

Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o.o.

Produkt **Vidotin®** nie jest refundowany w innych krajach europejskich.

KRKA-Polska Sp. z o.o. - **Prenessa® 4 mg**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*10% ubezpieczenie zdrowotne podstawowe obowiązkowe, 90% ubezpieczenia zdrowotne uzupełniające.

Servier Polska Sp. z o.o

Produkt leczniczy **Prestarium** 5 mg jest refundowany w 19 krajach Unii Europejskiej oraz Europy oraz należących do Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu EFTA, natomiast **Prestarium**® 10 mg w 17 krajach.

[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: AW-21, AW-22, AW-23

Według wyszukiwania własnego AOTM

Dodatkowo odnaleziono informację o refundacji substancji czynnej peryndopryl (produkt leczniczy Coversyl) w Nowej Zelandii .

Źródło: AW-24, AW-25, AW-46

6. Wskazanie dowodów naukowych

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa, efektywności ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia oceniono raporty przedstawione przez podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających peryndopryl:

Skuteczność kliniczna

- „Analiza efektywności klinicznej peryndoprylu (Prenessa®) w porównaniu z enalaprylem oraz amilorydem w połączeniu z hydrochlorotiazylem w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym; Instytut Arcana Sp. z o.o.: [redacted]; Kraków 2010.
- „Peryndopryl w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca, Analiza kliniczna”; HealthQuest Sp. z o.o.: [redacted]; Warszawa 2010.
- „Peryndopryl w nadciśnieniu tętniczym, Analiza kliniczna”; HealthQuest Sp. z o.o.: [redacted]; Warszawa 2010.
- „Analiza kliniczna preparatu Vidotin® (peryndopryl), stosowanego w terapii nadciśnienia tętniczego i stabilnej choroby wieńcowej w porównaniu do wybranych komparatorów, Przegląd systematyczny medycznych baz danych”; Centrum HTA: [redacted]; Kraków 2010.

Efektywność ekonomiczna

- „Peryndopryl (preparat Prenessa®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego - analiza ekonomiczna”, Instytut Arcana Sp. z o.o.: [redacted]; Kraków 2010.
- „Peryndopryl w nadciśnieniu tętniczym, Analiza minimalizacji kosztów” HealthQuest Sp. z o.o.: [redacted]; Warszawa 2011.
- „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego dla stosowania peryndoprylu (Vidotin®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej w warunkach polskich, Analiza minimalizacji kosztów, Zestawienie kosztów”; Centrum HTA: [redacted]; Kraków 2010.

Wpływ na budżet

- „Peryndopryl (preparat Prenessa®) oraz peryndopryl + indapamid (preparat Co-Prenessa®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego - analiza wpływu na system ochrony zdrowia”; Instytut Arcana [redacted]; Kraków 2010.
- „Peryndopryl, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia” HealthQuest Sp. z o.o.: [redacted]
- „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o braku finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vidotin® (peryndopryl) w Polsce”; Centrum HTA: [redacted]; Kraków 2010.

Dodatkowe dowody naukowe włączone do niniejszego raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej:

- M. Holecki, J. Szewieczek, J. Chudek; Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors beyond lowering blood pressure - are they important for doctors?; Pharmacological Reports, 2011, 63, 740-751.

6.1. Analiza kliniczna skuteczności peryndoprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Celem raportu było:

Analiza HealthQuest	Analiza Instytut Arcana	Analiza Centrum HTA
ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa peryndoprylu (Prestarium) w monoterapii w porównaniu z monoterapią innymi inhibitorami konwertazy	odpowiedź na pytanie: czy stosowanie peryndoprylu (Prenessa) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest skuteczniejsze i	Ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) preparatu Vidotin® (peryndopryl) stosowanego w terapii

angiotensyny: enalaprylem, kaptoprylem, trandolaprylem, cilazaprylem i ramiprylem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym	posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z enalaprylem oraz z amilorydem w połączeniu z hydrochlorotiazylem?	nadciśnienia tętniczego i stabilnej choroby wieńcowej w porównaniu do placebo lub wybranych komparatorów z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny: enalaprylu, ramiprylu, lizynoprylu w stabilnej chorobie wieńcowej oraz enalaprylu, ramiprylu, lizynoprylu, trandolaprylu i chinaprylu w terapii nadciśnienia tętniczego.
---	---	--

Źródło: AW-27, AW-30, AW-34

Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

PICO	Analiza HealthQuest	Analiza Instytut Arcana	Analiza Centrum HTA
Pacjenci	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym		Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i/lub stabilną chorobą wieńcową,
Interwencja	Peryndopryl w monoterapii	Peryndopryl w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z preparatami z innych grup leków przeciwnadciśnieniowych	Peryndopryl w monoterapii
Komparator	Inhibitory konwertazy angiotensyny: enalapryl, kaptopryl, trandolapryl, cilazapryl i ramipryl	Inhibitor konwertazy angiotensyny: Enalapryl Diuretyk oszczędzający potas w połączeniu z diuretykiem tiazydowym: Amiloryd w połączeniu z hydrochlorotiazylem	Zastosowanie placebo, enalaprylu, ramiprylu lub lizynoprylu w monoterapii w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej, oraz zastosowanie placebo, enalaprylu, ramiprylu, chinaprylu, lizynoprylu i trandolaprylu w monoterapii w leczeniu nadciśnienia tętniczego
Miary efektów	Wartość skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, Wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, Normalizacja ciśnienia tętniczego krwi, Odpowiedź na leczenie, Wartość tętna, Zmiana tętna, Powikłania mikro- i	Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, Odpowiedź na leczenie, Ciśnienie tętna (amplituda pomiędzy ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkurczowym).	Średnia zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, Obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi do wartości ≤ 90 mmHg lub obniżenie w rozkurczowym ciśnieniu tętniczym krwi o co najmniej 10 mmHg), profil bezpieczeństwa dla leczenia nadciśnienia tętniczego

	makronaczyniowe, Incydenty sercowo-naczyniowe, Śmiertelność całkowita, Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.		
--	---	--	--

Źródło: AW-27, AW-30, AW-34

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Wybór komparatorów

Wybór komparatorów w analizie HealthQuest został oparty o dane IMS dotyczące struktury sprzedaży inhibitorów ACE w Polsce.



Uwagi analityka AOTM: Dane IMS wskazują, że zarówno lizynopryl oraz kwinapryl posiadają co najmniej 1-procentowe udziały w rynku sprzedaży leków, jednak nie zostały one włączone do analizy jako komparatory. Nie podano przyczyn ograniczenia analizy tylko do wymienionych komparatorów.

Źródło: AW-30

W analizie Instytutu Arcana wybór komparatorów oparto również o dane IMS, a także o wyniki badania DETENT (Decyzje Terapeutyczne w Leczeniu Nadciśnienia Tętniczego w Polsce) i wytyczne ESC/ESH (The European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension). Nie wyjaśniono jednakże w analizie dlaczego oprócz porównania z enalaprylem nie przeprowadzono porównania z kaptoprylem.

Źródło: AW-27

W analizie Centrum HTA wybór komparatorów oparto na stosowanej praktyce klinicznej oraz zaleceniach światowych i krajowych grup ekspertów, dane IMS, PBAC Pharmaceutical *Benefits Advisory Committee* (dot. ramiprylu). Ponadto przygotowano ocenę punktową dla oceny substancji czynnych mogących stanowić potencjalne komparatory. Założono, że poziomem pozwalającym na uzyskanie statusu komparatora będzie uzyskanie co najmniej 5 pkt. Oceniano:

- istniejącą praktykę leczenia nadciśnienia tętniczego wg ekspertów
- który z komparatorów przejmować będzie rynek sprzedaży peryndoprylu w przypadku braku jego refundacji wg ekspertów ($\geq 5\%$ rynku we wszystkich latach)
- istniejącą praktykę leczenia nadciśnienia tętniczego wg IMS
- wysokie wykorzystanie w Polsce wg danych IMS ($\geq 5\%$ rynku)
- poziom refundacji (czy aktualnie jest refundowany)
- podobny mechanizm działania do peryndoprylu
- zarejestrowanie wśród wskazań leczenia nadciśnienia tętniczego

kryterium przyznania punktów było następujące: „+” to 1 pkt.; „+/-”, to 0,5 pkt.; „-”, to 0 pkt.

Do dokumentu dołączono kwestionariusz wykorzystany do gromadzenia informacji który był wypełniany przez 4 ekspertów klinicznych z dziedziny kardiologii (Uwaga analityka AOTM: nie podano danych ekspertów)

Odrzucono jako potencjalne komparatory kaptopryl, cilazapryl, moeksypryl, imidapryl, benazepryl, fozynopryl (nie są stosowane w istniejącej praktyce klinicznej leczenia nadciśnienia tętniczego i stabilnej choroby wieńcowej wg ekspertów, posiadają niski udział w rynku sprzedaży ACEI dotyczący wykorzystania w obu wskazaniach zgodnie z danymi IMS Health Polska, a przejęcie przez nie rynku sprzedaży peryndoprylu po ewentualnym wycofaniu finansowania go ze środków publicznych będzie na poziomie niższym niż 5%)

Źródło: AW-33

Metodologia włączonych badań

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HealthQuest włączono 10 badań klinicznych peryndoprylu. Wszystkie badania kliniczne peryndoprylu zrealizowano jako badania randomizowane, dziewięć przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, natomiast w publikacji z badania Matsuda 2003 nie odnotowano informacji na temat zaślepienia lub jego braku. Dwa badania (Anderson 1994, Yusoff 1999) przeprowadzono metodą grup naprzemiennych (*cross-over studies*). Liczba zrandomizowanych pacjentów wahała się od 17 (Herpin 1989) do 301 (Tumanan-Mendoza 2007). Ogólnie we włączonych badaniach wzięło udział 1016 pacjentów. Okres obserwacji wynosił od 4 do 96 tygodni, przy czym najdłuższy okres, dla którego przedstawiono w publikacji czytelne wyniki, wynosił 12 tygodni.

We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach klinicznych populację stanowili dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, w dziewięciu badaniach było to nadciśnienie pierwotne. W jednym badaniu (Matsuda 2003) dodatkowym kryterium kwalifikacji była przewlekła choroba nerek.

Interwencjami porównawczymi dla peryndoprylu były: enalapryl – 4 badania, kaptopryl – 4 badania, trandolapryl – 2 badania oraz cilazapryl – 1 badanie.

W czterech badaniach (Anderson 1994, Matsuda 2003, Vaur 1998, Yusoff 1999) zastosowane interwencje: lek oraz dawka, pozostawały niezmiennie do końca okresu obserwacji. W sześciu badaniach (Agabiti-Rosei 1992, Alcocer 1995, Grandi 1991, Herpin 1989, Lees 1989, Tumanan-Mendoza 2007) pacjentom, którzy nie uzyskali odpowiedzi na początkową dawkę leku, zdwojono dawkę leku, a następnie przy ciągłym braku normalizacji ciśnienia tętniczego, dodano inny lek o działaniu hipotensyjnym.

Uwagi: analiza odnosiła się do monoterapii peryndoprylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jednak tylko w 4 badaniach włączonych do analizy klinicznej lek oraz dawka pozostały niezmiennie do czasu zakończenia badania. Zastosowanie terapii skojarzonej z innym lekiem o działaniu hipotensyjnym może zatem zawyżać skuteczność peryndoprylu.

Źródło: AW-30

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Instytut Arcana włączono 1 RCT dla porównania skuteczności peryndoprylu z enalaprylem (Alcocer 1995) oraz 2 RCT porównujące skuteczność peryndoprylu z amilorydem+hydrochlorotiazylem (Andrejak 1991, Kool 1995). Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono także badanie Tumanan-Mendoza 2007.

Do analizy nie włączono badania Anderson 1994 dla porównania peryndoprylu z enalaprylem argumentując to nieadekwatnymi punktami końcowymi w badaniu. Nie podano natomiast przyczyny niewłączenia badania Yusoff 1999.

Wszystkie badania kliniczne peryndoprylu zrealizowano jako badania randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Liczba zrandomizowanych pacjentów wahała się od 41 (Kool 1995) do 165 (Andrejak 1991). Okres obserwacji wynosił od 12 do 24 tygodni.

We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach klinicznych populację stanowili dorośli pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym.

W wszystkich badaniach włączonych do analizy skuteczności pacjentom, którzy nie uzyskali odpowiedzi na początkową dawkę leku, zdwojono dawkę leku.

Źródło: AW-27

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez Centrum HTA uwzględniono 33 artykuły dotyczące peryndoprylu przy czym do analizy klinicznej włączono 17 badań.

Interwencjami porównawczymi dla peryndoprylu były: placebo – 8 badań, enalapryl – 6 badań, lizynopryl (porównanie pośrednie przez placebo) – 1 badanie, ramipryl (porównanie pośrednie przez placebo) – 1 badanie, trandolapryl – 1 badanie.

PERYNDOPRYL vs PLACEBO

6 badań randomizowanych opisanych w 9 artykułach referencyjnych porównujących peryndopryl z placebo. Do badania Plouin 1991 nie udało się autorom analizy odnaleźć pełnego tekstu z badania w związku z czym przedstawiono wyniki z abstraktu. Wszystkie badania zrealizowano jako badania randomizowane podwójnie zamaskowane. W dwóch badaniach: Chrysant 1993 oraz Myers 1996 populację stanowili pacjenci z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym krwi (ciśnienie rozkurczowe 95-114 mmHg). W przypadku badania opisanego w 4 artykułach (Stumpe K.O. et al., 1993, Stumpe K.O. et al., 1992, Overlack A. et al., 1994, Bonner G. et al., 1993) populację stanowili pacjenci z rozkurczowym ciśnieniem tętniczym

krwi 90-104 mmHg i współistniejącymi chorobami: hiperlipidemią, cukrzycą typu II, niedokrwinną chorobą serca, zaburzeniami rytmu serca, miażdżycą tętnic kończyn dolnych, nefropatią z proteinurią, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W przypadku badania Leenen FHH et. al. 2000, populację stanowili pacjenci starsi 62-97 lata (średnio 84,1 lat) z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie 160/95 mmHg). Okres obserwacji wynosił od 8-16 tygodni

PERYNDOPRYL vs ENAPRYL

6 badań randomizowanych opisanych w 6 artykułach referencyjnych porównujących peryndopryl w dawce 4-8 mg/dobę z enalaprylem w dawce 10-20 mg/dobę w leczeniu nadciśnienia tętniczego: Nie udało się dotrzeć do pełnego tekstu badania Yoshinaga 1997¹, a badanie Polonia 1996 opublikowane jest w formie abstraktu doniesienia konferencyjnego. W związku z powyższym ograniczono się do opisu głównych wyników badań na podstawie abstraktów. 3 z 4 pozostałych odnalezionych badań realizowano jako badania podwójnie zamaskowane. W badaniu Morgan T.O 1995 brak informacji o zaślepieniu (badanie to zostało wykluczone z analizy przeprowadzonej przez Health Quest z powodu, iż „Pacjenci nie zostali przydzieleni losowo do poszczególnych terapii, randomizacja została przeprowadzona w obrębie badanych grup (losowy przydział do poszczególnych dawek)”). W 3 badaniach populację stanowili pacjenci z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym krwi. W przypadku Badania Morgan 1995 populację stanowili pacjenci starsi 61-73 lata (średnio 68 lat) z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie rozkurczowe >95 i <110 mmHg). Najdłuższy okres obserwacji wynosił 14 tygodni.

Do analizy nie włączono badania Anderson 1994 dla porównania peryndoprylu z enalaprylem nie podając przyczyny.

PERYNDOPRYL vs LIZYNOPRYL porównanie pośrednie (LIZYNOPRYL vs PLACEBO)

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie peryndoprylu z monoterapią lizynoprylem zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora - placebo.

Z odnalezionych 3 badań randomizowanych porównujących lizynopryl w dawce 1,25-80 mg/dobę z placebo, do porównania pośredniego włączono jedynie badanie Gomez 1989 (lizynopryl vs placebo) w porównaniu z badaniem Chrysant 1993 (peryndopryl vs placebo). Badania te wybrano z uwagi na zastosowanie dawek preparatów takich jak są wskazane w leczeniu nadciśnienia tętniczego; tj. 4 i 8 mg/dobę dla peryndoprylu i 20 mg/dobę dla lizynoprylu, zbliżoną populację badanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz zbliżony czas obserwacji wynoszący 4 tygodnie dla badania Chrysant 1993 i 6 tygodni dla badania Gomez 1989. Analizowano średnią zmianę ciśnienia tętniczego krwi: skurczowego i rozkurczowego, mierzonego w pozycji leżącej i wyprostowanej. Wszystkie włączone do analizy badania realizowane były jako podwójnie zamaskowane.

PERYNDOPRYL vs RAMIPRYL porównanie pośrednie (RAMIPRYL vs PLACEBO)

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie peryndoprylu z monoterapią ramiprylem zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora - placebo.

Z 9 odnalezionych badań randomizowanych porównujących ramipryl w dawce 2,5-5 mg/dobę z placebo, do porównania pośredniego włączono jedynie badanie Villamil 1987 w porównaniu z badaniem Chrysant 1993 (peryndopryl vs placebo). Badania te wybrano z uwagi na: zastosowanie dawek preparatów takich jak zarejestrowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego; tj. 4 i 8 mg/dobę dla peryndoprylu i 2,5 mg/dobę oraz 5 mg/dobę dla ramiprylu, zbliżoną populację badanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz taki sam czas obserwacji wynoszący 4 tygodnie dla badania.

Wszystkie włączone do analizy badania realizowane były jako podwójnie zamaskowane.

PERYNDOPRYL vs TRANDOLAPRYL

1 randomizowane badanie opisane w 2 artykułach. Badanie realizowane było jako podwójnie zamaskowane. Populację stanowili pacjenci z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym krwi (ciśnienie rozkurczowe 95-119 mmHg).

Wszystkie badania kliniczne peryndoprylu zrealizowano jako badania randomizowane. Okres obserwacji wynosił od 2 do 16 tygodni. Źródło: AW-34

¹ Badanie odrzucone przez HealthQuest z uwagi na j. japoński publikacji

Charakterystyka badań włączonych do analiz efektywności klinicznej przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne

Badanie	Czas obserwacji	Metoda badania	Charakterystyka populacji	Interwencja	Porównanie	Uwagi
Agabiti-Rosei 1992	12 tyg.	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	pacjenci w wieku od 25 do 68 lat z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	peryndopryl 4-8 mg/d (N=54), hydrochlorotiazyd; Podział: peryndopryl 4-8 mg/d (N=39), peryndopryl 8 mg/d + hydrochlorotiazyd 25 mg/d (N=15);	kaptopryl 50-100 mg/d (N=54), hydrochlorotiazyd; Podział: kaptopryl 25-50 mg 2 razy na dobę (N=32), kaptopryl 50 mg 2 razy na dobę + hydrochlorotiazyd 25 mg/d (N=22);	
Alcocer 1995	12 tyg.	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	pacjenci w wieku śr. 55,1±8,6 roku z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	peryndopryl 4-8 mg/d (N=80), hydrochlorotiazyd; Podział: peryndopryl 4-8 mg/d (N=62), peryndopryl 8 mg/d + hydrochlorotiazyd 12,5 mg/d (N=18);	enalapryl 10-20 mg/d (N=81), hydrochlorotiazyd; Podział: enalapryl 10-20 mg/d (N=60), enalapryl 10-20 mg/d + hydrochlorotiazyd 12,5 mg/d (N=21);	Jeśli nie udało się kontrolować ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej (DBP≤90 mmHg), wówczas podwajano dawkę leku. Jeśli rezultat nie został osiągnięty, wówczas do leczenia dodawano hydrochlorotiazyd Brak informacji o sponsorach badania
Anderson 1994	Dwie jednotygodniowe fazy randomizowane Enalapryl-placebo, Peryndopryl – placebo + 4(okres między fazami randomizowanymi, terapia drugim lekiem)	jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	mężczyźni w wieku śr. 67,5 roku z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	peryndopryl 4-8 mg/d (N=20);	enalapryl 10-20 mg/d (N=20)	
Andrejak 1991	12 tyg.	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	pacjenci w wieku od 18 do 70 r.ż. z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	peryndopryl 4-8 mg/d (N=82),	Amiloryd 5-10 mg/d + hydrochlorotiazyd 50-100mg/d (N=83)	Jeśli nie udało się kontrolować ciśnienia rozkurczowego (DBP≤90 mmHg), wówczas podwajano dawkę leku. Jeśli rezultat nie został osiągnięty, wówczas do leczenia dodawano atenolol w dawce 50mg/d
Chrysant S.G. 1993	16 tyg.	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Pacjenci z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym krwi (ciśnienie rozkurczowe	<u>Peryndopryl 4 – 16 mg/d</u> <u>Podział:</u> <u>Peryndopryl 4 – 16 mg/d</u>	placebo 1 raz dziennie (N=59)	

Badanie	Czas obserwacji	Metoda badania	Charakterystyka populacji	Interwencja	Porównanie	Uwagi
			95 -114 mmHg)	(N=117) Peryndopryl 4-16 mg/2 x d (N=113)		
Grandi 1991	12 tyg.	jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	pacjenci w wieku od 27 do 63 lat z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	peryndopryl 4-8 mg/d (N=10), hydrochlorotiazyd; Podział: peryndopryl 4-8 mg/d (N=8), peryndopryl 4-8 mg/d + hydrochlorotiazyd 25 mg/d (N=2)	kaptopryl 50-100 mg/d (N=10), hydrochlorotiazyd; Podział: kaptopryl 25-50 mg 2 razy na dobę (N=7), kaptopryl 25-50 mg 2 razy na dobę + hydrochlorotiazyd 25 mg/d (N=3)	Jeśli nie udało się kontrolować ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej (DBP<90 mmHg), wówczas podwajano dawkę leku. Jeśli rezultat nie został osiągnięty, wówczas do leczenia dodawano hydrochlorotiazyd
Gomez 1989	6 tyg.	Wieloośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Pacjenci z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym krwi (ciśnienie rozkurczowe 95 -110 mmHg)	Lizynopryl 1,25 – 80mg/d (n=216) Podział: lizynopryl 1,25 mg/d (N=36) lizynopryl 5 mg/d (N=37) lizynopryl 20 mg/d (N=4)1 lizynopryl 80 mg/d (N=40)	Placebo; N=39	Brak informacji o sponsorach badania Populacja ITT nie została zachowana
Herpin 1989	12 tyg.	jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	mężczyźni w wieku śr. 46,6±3,7 roku z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	peryndopryle 4-8 mg/d (N=9), hydrochlorotiazyd; Podział: peryndopryl 4-8 mg/d (N=6), peryndopryl 8 mg/d + hydrochlorotiazyd 25 mg/d (N=3);	kaptopryl 50-100 mg/d (N=8), hydrochlorotiazyd; Podział: kaptopryl 25-50 mg 2 razy na dobę (N=5), kaptopryl 50 mg 2 razy na dobę + hydrochlorotiazyd 25 mg/d (N=3);	
Kool 1995	24 tyg.	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	pacjenci w wieku od 18 do 65 r.ż. z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	Peryndopryl 4-8 mg/d (N=20),	amiloryd 2,5-5 mg/d + hydrochlorotiazyd 25- 50mg/d (N=21)	Jeśli nie udało się kontrolować ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej (DBP≤90 mmHg), wówczas podwajano dawkę leku.

Badanie	Czas obserwacji	Metoda badania	Charakterystyka populacji	Interwencja	Porównanie	Uwagi
Lees 1989	12 tyg.	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	pacjenci w wieku śr. $54,3 \pm 0,8$ roku z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	peryndopryl 4-8 mg/d (N=82), diuretyk; Podział: peryndopryl 4-8 mg/d (N=49), peryndopryl 8 mg/d + diuretyk (N=31);	kaptopryl 50-100 mg/d (N=83), diuretyk; Podział: kaptopryl 25-50 mg 2 razy na dobę (N=56), kaptopryl 50 mg 2 razy na dobę + diuretyk (N=23);	
Matsuda 2003 ²	96 (wyniki dostępne dla 12 tyg.)	jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	pacjenci w wieku śr. $50,5 \pm 17,6$ roku z nadciśnieniem tętniczym oraz przewlekłą chorobą nerek	peryndopryl śr. 6,6 mg/d (N=15)	trandolapryl śr. 1,8 mg/d (N=15)	
Morgan 1995	10 tyg	Badanie randomizowanie	Pacjenci starsi 61-73 lata (średnio 68 lat) z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie rozkurczowe >95 i <110 mmHg)	peryndopryl 2 – 8 mg/d (N=5) lub placebo	enalapryl 5 – 40 mg/d (N=6) lub placebo felodypina 2,5 – 10 mg/d (N=6) lub placebo	Brak danych o ośrodkach badawczych Badanie typu cross-over Pacjenci podzieleni na 3 grupy w zależności od terapii która wywoływała u nich spadek rozkurczowego ciśnienia krwi ,90 mmHg
Myers 1996	12 tyg.	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Pacjenci z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym krwi (ciśnienie rozkurczowe 95-114 mmHg)	Peryndopryl 2-16 mg/d Podział: peryndopryl 2mg/d (N=62) peryndopryl 4 mg/d (N=57) eryndopryl 8 mg/d (N=59) eryndopryl 16 mg/ d (N=57)	Placebo 1/d (n=58)	
Stumpe 1992,	6 tyg.	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone	Pacjenci z rozkurczowym ciśnieniem tętniczym krwi 90-104 mmHg i	peryndopryl 4 mg/d (N=142)	placebo; (N=134)	

² Yusoff K, Razak TA, et al. Comparative efficacy of perindopril and enalapril once daily using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *International Journal of Clinical Practice* 1999;53(4):277-80.

Badanie	Czas obserwacji	Metoda badania	Charakterystyka populacji	Interwencja	Porównanie	Uwagi
Stumpe 1993, Bonner 1993, Overlack 1994		metodą podwójnie ślepej próby	współistniejącymi chorobami: hiperlipidemią, cukrzycą typu II, niedokrwinną chorobą serca, zaburzeniami rytmu serca, miażdżycą tętnic kończyn dolnych, nefropatią z proteinurią, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych			
Forette 1993	• tyg.	Opisane badanie obejmowało 2 typy badań: Pierwsze, to jednośrodkowe kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Obejmowało 34 pacjentów i trwało 8 tygodni. W trakcie badania interwencje dodatkowe (leki na nadciśnienie, przeciwzapalne i leki oddziałujące na autonomiczny układ nerwowy) były niedozwolone. Drugie, to badanie wielośrodkowe otwarte bez randomizacji, bez zamaskowania. Obejmowało 91 osób i trwało 6 miesięcy. W przypadku niestwierdzenia bonizacji ciśnienia BP < 160/95 mmHg po zastosowaniu dawki 8 mg peryndopryl dziennie, stosowano dodatkowo 40 mg nifedipiny.	1. Pacjenci starsi (średnia wieku 84 lata) ze znacznym nadciśnieniem (wg kryteriów WHO: BP >160/95 mmHg); N=34 2. Pacjenci starsi (średnia wieku 79 lat) ze znacznym nadciśnieniem (wg kryteriów WHO: BP >160/95 mmHg); N=91	Peryndopryl 2-8mg/d Nifedipina 40 mg 1. peryndopryl 4-8 mg/d (4 lub 8 mg/d jeśli po 2 lub 4 tyg. mniejsza dawka nie spowodowała osiągnięcia (N=17) 2. Peryndopryl 2 – 8 mm/d + 40 mg nifedipina	1. Placebo 1/d (N=16) 2. Populacja nie była zrandomizowana wszyscy pacjenci uczestniczyli w badaniu typu: planowe miareczkowanie	brak podanych liczebności w poszczególnych grupach 1. jeśli po 2 lub 4 tygodniach dawka 4mg/d nie spowodowała osiągnięcia BP <160/95 mmHG zwiększano dawkę do 8 mg/d 2. pacjenci otrzymywali 2 mg peryndopryl dziennie i dawka leku była zwiększana do 4 mg lub 8 mg dziennie w zależności od wyników pomiaru ciśnienia krwi. W przypadku gdy Peryndopryl w dawce 8 mg/d nie spowodował obniżenia ciśnienia BP <160/95 mmHg, stosowano dodatkowo nifedipinę
Leenen 2000		Wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z	Pacjenci starsi z nadciśnieniem niedawnym	Peryndopryl 4-8 mg/d (N=96)	placebo; (N=95)	

Badanie	Czas obserwacji	Metoda badania	Charakterystyka populacji	Interwencja	Porównanie	Uwagi
		randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	zdiagnozowanym lub już leczonym w ramach monoterapii lub niskich dawek stosowanych w terapii skojarzonej			
Tumanan-Mendoza 2007	6 tygodni	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	pacjenci w wieku śr. 54 (28-86) lat z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	perindopryl 4-8 mg/d (N=73), hydrochlorotiazyd; Podział: perindopryl 4-8 mg/d (N=42), perindopryl 8 mg/d + hydrochlorotiazyd 12,5 mg/d (N=16)	enalapryl 10-20 mg/d (N=82), cilazapryl 2,5-5 mg/d (N=70), imidapryl 10-20 mg/d (N=76) hydrochlorotiazyd; Podział: enalapryl 10-20 mg/d (N=54), enalapryl 20 mg/d + hydrochlorotiazyd 12,5 mg/d (N=15); cilazapryl 2,5-5 mg/d (N=40), cilazapryl 5 mg/d + hydrochlorotiazyd 12,5 mg/d (N=11)	Badanie dotyczące bezpieczeństwa (występowanie kaszlu) 4 ACEI. Jeśli u pacjenta wystąpił kaszel, wówczas leczenie przerywano na tydzień, w czasie którego pacjent otrzymywał niską dawkę diuretyku. Jeśli kaszel ustąpił pacjent otrzymywał lek ponownie i wówczas wystąpienie kaszlu wiązano ze stosowaniem konkretnego inhibitora.
Vaur 1998	4 tyg.	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	pacjenci w wieku śr. 53±10 lat z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	perindopryl 4 mg/d (N=62)	trandolapryl 2 mg/d (N=57)	
Villamil 1987	4 tyg	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Pacjenci z nadciśnieniem	Ramipryl 2,5 i 5mg/d (N=56) ramipryl 2,5 mg/d(N=28) ramipryl 5 mg/d (N=28)	placebo; N=30	Brak danych o sponsorach badania

Badanie	Czas obserwacji	Metoda badania	Charakterystyka populacji	Interwencja	Porównanie	Uwagi
Yusoff 1999 ³	8 tyg (po 4 tyg. przyjmowania stałej dawki peryndopryl/enalaprylu)	jednośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	pacjenci w wieku od 20 do 70 lat z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	peryndopryl 4-8 mg/d (N= 43)	enalapryl 10-20 mg/d (N=43) placebo	Badanie typu cross-over Populacja ITT nie została zachowana

Źródło: AW-27, AW-30, AW-34

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano dodatkowych dowodów, które powinny zostać uwzględnione w analizach.

Ocena zgodności z wytycznymi

Health Quest	Instytut Arcana	Centrum HTA
Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM z zastrzeżeniami:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ W analizie nie porównano efektywności eksperymentalnej z efektywnością praktyczną. Nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień naukowych. ▪ Nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień naukowych. ▪ Możliwe działania niepożądane zidentyfikowano tylko na podstawie analiz EMA oraz badań klinicznych (nie dokonano oceny bezpieczeństwa na podstawie analiz FDA oraz dodatkowych źródeł danych). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W analizie brak danych czy w trakcie wyszukiwania zastosowano filtry dotyczące języka publikacji. ▪ Nie zamieszczono także informacji na temat szczegółowego protokołu określającego kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania, opracowanego przed przystąpieniem do zestawiania danych. ▪ Nie podano stopnia zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji doniesień. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień naukowych.

Źródło: AW-47, AW-48, AW-49

³ Matsuda H, Hayashi K, et al. Differing anti-proteinuric action of candesartan and losartan in chronic renal disease. *Hypertension Research - Clinical & Experimental* 2003;26(11):875-80.

Ograniczenia analizy efektywności klinicznej

Health Quest	Instytut Arcana	Centrum HTA
Ograniczenia analizy efektywności klinicznej wskazane przez analityków AOTM:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dane IMS wskazują, że zarówno lizynopryl oraz kwinapryl posiadają co najmniej 1-procentowe udziały w rynku sprzedaży leków, jednak nie zostały one włączone do analizy jako komparatory. Nie podano przyczyn ograniczenia analizy tylko do wymienionych komparatorów. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W badaniu Alcocer 1995 (jedynym uwzględnionym w analizie badaniem dla porównania peryndoprylu z enalaprylem) reguła ITT została zachowana jedynie w analizie bezpieczeństwa oraz w analizie skuteczności klinicznej dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie. W obu badaniach włączonych do porównania peryndoprylu z amilorydem+hydrochlorotiazylem reguła ITT nie została zachowana w analizie skuteczności klinicznej oraz w analizie bezpieczeństwa (w badaniu Kool 1995). W publikacji Andrejak 1991 w ocenie skuteczności nie uwzględniono 12 pacjentów, którzy po procesie losowego przydzielenia do określonych grup terapeutycznych zostali wycofani z powodu wystąpienia u nich działań niepożądanych. ▪ Do analizy nie włączono badania Anderson 1994 dla porównania peryndoprylu z enalaprylem argumentując to nieadekwatnymi punktami końcowymi w badaniu. Nie podano natomiast przyczyny niewłączenia badania Yusoff 1999. Badania te zostały uwzględnione w analizie przeprowadzonej przez Health Quest. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Do porównania peryndopryl z enalaprylem włączono badanie Morgan 1995 które wykluczone zostało z analizy przeprowadzonej przez HealthQuest z uwagi na brak losowego przydziału pacjentów do poszczególnych terapii. Randomizacja w badaniu przeprowadzona została w obrębie badanych grup (losowy przydział do poszczególnych dawek). ▪ Do analizy nie włączono badania Anderson 1994 dla porównania peryndoprylu z enalaprylem nie podając przyczyny.
Ograniczenia analizy efektywności klinicznej wskazane przez autorów analizy:		
<ul style="list-style-type: none"> • Włączone do analizy badania geograficznym zasięgiem obejmowały głównie kraje europejskie, jedno badanie przeprowadzono w Meksyku (Alcocer 1995), jedno w Australii (Anderson 1994), a trzy badania przeprowadzono w krajach Azji Wschodniej: Japonia (Matsuda 2003), Filipiny (Tumanan-Mendoza 2007), Malezja (Yusoff 1999), Stanach Zjednoczonych (Ruddy 1993, Wu 1994), jedno badanie przeprowadzono w Indiach (Yajnik 1994), jedno w Argentynie (Yasky 1996). Cechy populacji wymienionych badań mogą różnić się od występujących w populacji europejskiej, a w szczególności polskiej. • Dwa badania kliniczne peryndoprylu (Anderson 1994, Yusoff 1999) przeprowadzono metodą grup skrzyżowanych. W badaniach nie było okresów wash- 	<ul style="list-style-type: none"> • Jedynie w przypadku próby klinicznej <i>Alcocer 1995</i> została zachowana reguła ITT dla skuteczności klinicznej w przypadku punktu końcowego: odpowiedź na leczenie. Otrzymany wynik został przedstawiony na wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. W przypadku pozostałych włączonych prób klinicznych analiza ITT dla skuteczności klinicznej nie została zachowana. W analizie bezpieczeństwa reguła ITT została zachowana w badaniu <i>Alcocer 1995</i> oraz <i>Andrejak 1991</i>. ▪ Zaobserwowanym ograniczeniem były różnice w wielkości dawki amilorydu w połączeniu z hydrochlorotiazylem pomiędzy badaniami. W <i>Andrejak 1991</i> dawka była wyższa i wynosiła od 5-10/50-100 mg, natomiast w probie klinicznej <i>Kool 1995</i> była niższa i wynosiła od 2,5-5/25-50 mg. Różnice w wielkości 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Większość badań włączonych do analizy ma małe grupy badawcze – może to prowadzić do wypaczenia wyników ▪ Brak jest analiz działań niepożądanych w badaniach peryndopryl vs placebo (Chrysant 1993, Myers 1995, Stumpe 1993, Stumpe 1995, Yousof 1999), peryndopryl vs enalapryl (Morgan 1995), ramipryl vs placebo (Villamil 1987), peryndopryl vs trandolapryl (Vaur 1998) co może prowadzić do niepełnej informacji o poziomie ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych, • Brak podanych wartości SD w niektórych badaniach, • Ograniczeniem prezentowanych wyników we włączonych badaniach porównujących zastosowanie peryndoprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego był krótki okres obserwacji ocenianych surogatów a także

<p>out. W publikacjach przedstawiono wyniki bez podziału na fazy badania – tylko dla całego okresu obserwacji łącznie. Nie stwierdzono sytuacji, w której w badaniach skrzyżowanych opisywano by takie same punktu końcowe, co w badaniach równoległych. W żadnej metaanalizie nie łączono wyników z badań równoległych i całych okresów badań skrzyżowanych (co prowadziłoby do błędu systematycznego metaanalizy poprzez nadanie większej wagi badaniu skrzyżowanemu niż to wynika z jego wielkości).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wynik metaanalizy porównania skuteczności peryndoprylu z kaptoprylem (zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego – pomiar tradycyjny) wykazał dużą heterogeniczność danych ($I^2 > 75\%$), wynik należy traktować z dużą ostrożnością. • Trzy badania kliniczne ramiprylu (Modesti 1997, Wu 1994, Yasky 1996) przeprowadzono metodą grup skrzyżowanych. Badania uwzględniały okres wymycia. W publikacjach przedstawiono wyniki bez podziału na fazy badania. Ostatecznie zdecydowano, że do porównania pośredniego zostaną włączone tylko badania z grupami równoległymi • Ograniczeniem przeglądu jest brak badań klinicznych peryndoprylu, w których oceniano twarde punktu końcowe, takie jak: <ul style="list-style-type: none"> • Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, • Śmiertelność całkowita, • Incydenty sercowo-naczyniowe. <p>Ocenę skuteczności peryndoprylu oparto na analizie wyników zastępczych punktów końcowych o udowodnionym związku między zastępczym punktem końcowym a klinicznie istotnym punktem końcowym</p>	<p>między dawkami AMI/HYD mogą przyczynić się do powstania pewnych różnic w uzyskanych efektach terapeutycznych. Należy, zatem mieć na uwadze możliwość wpływu powyższych rozbieżności na obniżenie wiarygodności przeprowadzanej analizy.</p>	<p>raportowanych działań niepożądanych, który wynosił 4, 6 lub 12 tygodni, co utrudnia właściwe wnioskowanie odnośnie skuteczności oraz bezpieczeństwa dla długich okresów obserwacji,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie porównania pośredniego dla analiz: peryndopryl vs ramipryl, peryndopryl vs lizynopryl, które obarczone jest pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodologicznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch zupełnie różnych doświadczeń klinicznych.
---	--	---

Źródło: AW-27, AW-30, AW-34

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Skuteczność peryndoprylu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność oraz bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z placebo w leczeniu nadciśnienia tętniczego oceniono w analizie Centrum HTA w 6 badaniach włączonych do przeglądu (Chrysant 1993, Myers 1995, Stumpe 1993 (4 artykuły), Forette 1989, Leenen 2000 oraz Plouin 1991). Dla badania Plouin 1991 nie udało się odnaleźć pełnego tekstu, w związku z czym wyniki przedstawiono na podstawie abstraktu. Dla badania (Myers 1995), z uwagi na brak podanych w badaniu wartości SD nie dokonano obliczeń 95%CI oraz wartości p.

Podsumowanie wyników skuteczności peryndoprylu w porównaniu z placebo w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Nazwa punktu końcowego	Badanie	MD*	95% CI; p
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej przy dawce 4 mg/d i 4 tyg obserwacji	Chrysant 1993	WMD =-8	(-8,83; -7,17); p=0,00001
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej przy dawce 8 mg/d i 4 tyg. obserwacji	Chrysant 1993	WMD =-9	(-9,74; -8,26); p=0,00001
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji wyprostowanej przy dawce 4 mg/d i 4 tyg. obserwacji	Chrysant 1993	WMD =-9	(-9,84; -8,16); p=0,00001
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji wyprostowanej przy dawce 8 mg/d i 4 tyg. obserwacji	Chrysant 1993	WMD =-11	(-11,85; -10,15); p=0,00001
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej przy dawce 4 mg/d i 4 tyg. obserwacji	Chrysant 1993	WMD =-2	(-2,40; -1,60); p=0,00001
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej przy dawce 8 mg/d i 4 tyg. obserwacji	Chrysant 1993	WMD =-4	(-4,38; -3,62); p=0,00001
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji wyprostowanej przy dawce 4mg/d i 4 tyg obserwacji	Chrysant 1993	WMD =-4	(-4,47; -3,53); p=0,00001
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji wyprostowanej przy dawce 8mg/d i 4 tyg. obserwacji	Chrysant 1993	WMD =-5	(-5,47; -4,53); p=0,00001
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji siedzącej u osób starszych przy dawce 4mg/d i 4 tyg. obserwacji	Forette 1989	WMD =-9,40*	(-12,83; -5,97);* p=0,00001

Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji siedzącej u osób starszych przy dawce 4mg/d i 4 tyg obserwacji	Forette 1989	WMD =-5,10*	(-6,72; -3,48);* p=0,00001
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej u osób starszych	Leenen 2000	WMD =-5	(-6,1; -3,9); p= 0,0001
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej u osób starszych przy dawce 4mg/d i 4 tyg obserwacji	Leenen 2000	WMD =-2	(-2,5; -1,5); p= 0,0001
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji wyprostowanej u osób starszych przy dawce 4mg/d i 4 tyg obserwacji	Leenen 2000	WMD =-2	(-3,2; -0,8); p= 0,0014
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji wyprostowanej u osób starszych przy dawce 4mg/d i 4 tyg obserwacji	Leenen 2000	WMD =-3	(-3,6; -2,4); p= 0,0001
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≤ 90 mmHg w okresie leczenia wynoszącym 6 tygodni	Stumpe 1993	RR =2,19 NNT =3	(1,64; 2,91); p=0,00001 (3; 5)
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem i współistniejącą hiperlipidemią, którzy osiągnęli rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≤ 90 mmHg w okresie leczenia wynoszącym 6 tygodni	Stumpe 1993	RR =2,43 NNT =3	(1,23; 4,83);p=0,01 (2; 9)
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem i współistniejącą cukrzycą typu II, którzy osiągnęli rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≤ 90 mmHg w okresie leczenia wynoszącym 6 tygodni	Stumpe 1993	RR =2,78 NNT =3	(1,44; 5,38); p=0,002 (2; 5)

* w badaniu (Forette 1989) nie podano liczebności poszczególnych grup; liczba wszystkich uczestników badania wynosiła N=34; obliczeń wartości p oraz WMD i 95%CI dokonano na podstawie założenia, że w grupie placebo i peryndoprylu było po 17 pacjentów

Peryndopryl w porównaniu do placebo, powoduje istotnie większą redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej, jak i wyprostowanej, oraz powoduje istotnie większą redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w obu pozycjach.

Peryndopryl powoduje, że większy odsetek pacjentów z nadciśnieniem i współistniejącymi chorobami uzyskał w okresie leczenia wynoszącym 6 tygodni rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≤90 mmHg. Analizując subpopulację pacjentów z nadciśnieniem i hiperlipidemią oraz z nadciśnieniem, nefropatią i cukrzycą typu II wykazano, że peryndopryl w dawce 4 mg/dobę w porównaniu do placebo powoduje, że u większego odsetka pacjentów można uzyskać rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≤ 90 mmHg.

Skuteczność peryndoprylu w porównaniu z enalaprylem (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność oraz bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z enalaprylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego oceniono w analizie Health Quest w 4 badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu (Alcocer 1995, Anderson 1994, Yusoff 1999, Tumanan-Mendoza 2007).

W analizie przeprowadzonej przez Instytut Arcana uwzględniono dla porównania peryndoprylu z enalaprylem jedynie badanie Alcocer 1995. Badanie Tumanan-Mendoza 2007 włączono do dodatkowej analizy bezpieczeństwa.

W analizie przeprowadzonej przez Centrum HTA uwzględniono dla porównania peryndoprylu z enalaprylem 6 badań pierwotnych włączonych do przeglądu (Alcocer 1995, Yusoff 1999, Tumanan-Mendoza 2007, Morgan 1995, Yoshinaga 1994 oraz Polonia 1996). W analizie nie uwzględniono badania Anderson 1994. W podsumowaniu autorzy analizy nie podali wyników dla badań Morgan 1995, Yoshinaga 1994 oraz Polonia 1996 nie podając powodu takiej decyzji. Można przypuszczać iż spowodowane jest to brakiem danych (wartości SD) (Morgan 1995) lub pełnego tekstu (Yoshinaga 1994, Polonia 1996)

Podsumowanie wyników skuteczności peryndoprylu w porównaniu z enalaprylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Nazwa punktu końcowego	Badanie	MD*	95% CI; p
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji stojącej	Alcocer 1995	WMD = 2	(-3,41; 7,41); p=0,47
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji stojącej	Alcocer 1995	WMD = 2	(-0,63; 4,63); p=0,14
Zmiana tętna – pomiar tradycyjny	Alcocer 1995	3** 3***	(-0,10; 6,10); p=0,06 (0,06; 5,94); p=0,05
Odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia tętniczego	Alcocer 1995	RR = 0,97	(0,74; 1,27); p=0,82
	Tumanan-Mendoza 2007	RR=0,58 NNH = 6	(0,37; 0,91); p=0,02 (4; 26)
Skurczowe ciśnienie tętnicze - pomiar całodobowy ABPM	Yusoff 1999	1,40	(-5,95; 8,75); p=0,71
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze - pomiar całodobowy ABPM	Yusoff 1999	1,20	(-3,95; 6,35); p=0,65
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego przed przyjęciem leku - pomiar całodobowy ABPM	Yusoff 1999	1,00	(-0,10; 2,10); p=0,08
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego przed przyjęciem leku pomiar całodobowy ABPM	Yusoff 1999	0,5	(-0,33; 1,33); p=0,24
Tętno - pomiar tradycyjny	Alcocer 1995	3** 3***	(-0,10; 6,10); p=0,06 (0,06; 5,94); p=0,05
	Yusoff 1999	-1,40** -1,20***	(-6,83; 4,03); p=0,61 (-6,05; 3,65); p=0,63
Zmiana maksymalnej wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi – średnia z pomiarów 24-godzinnych w okresie leczenia w układzie grup naprzemiennych wynoszącym 6 tygodni	Yusoff 1999	WMD = 3,28	(2,49; 4,07); p=0,00001
Zmiana maksymalnej wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi – średnia z pomiarów 24-godzinnych w okresie leczenia w układzie grup naprzemiennych wynoszącym 6 tygodni	Yusoff 1999	WMD=2,12	(1,48; 2,76);p=0,00001
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego – pomiar tradycyjny	Alcocer 1995	WMD**=0,93	(-2,5; 4,37); p=0,60
	Tumanan-Mendoza 2007	WMD***=0,90	(-2,57; 4,38) p=0,61
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego – pomiar tradycyjny	Alcocer 1995	WMD**=0,89	(-1,04; 2,81); p=0,37
	Tumanan-Mendoza 2007	WMD***=0,39	(-1,47; 2,25); p=0,68
Skurczowe ciśnienie tętnicze przed przyjęciem leku – pomiar tradycyjny	Anderson 1994	-6,00	(-14,31; 2,31); p=0,16
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze przed przyjęciem leku – pomiar tradycyjny	Anderson 1994	- 5,0	(-9,37; -0,63); p=0,02
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego przed przyjęciem leku - pomiar tradycyjny	Anderson 1994	-5,9	(-12,31; 0,51); p=0,07
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego przed przyjęciem leku pomiar tradycyjny	Anderson 1994	-4,10	(-8,71; 0,51); p=0,08
Odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki stosowanych preparatów w okresie obserwacji wynoszącym 12-14 tygodni	Tumanan-Mendoza 2007	RR = 1,52	(0,88; 2,61); p=0,13

*średnia różnica jeśli nie podano inaczej ** pomiar w pozycji stojącej *** pomiar w pozycji leżącej

W większości opisanych punktów końcowych nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy skuteczności peryndoprylu w porównaniu z enalaprylem, z wyjątkiem zmiany tętna, w którym różnica przeważała na korzyść enalaprylu oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego przed przyjęciem leku, w pomiarze tradycyjnym dla którego zanotowano przewagę peryndoprylu. W badaniu Yousoff 1999 wykazano także, iż zastosowanie

peryndoprylu w dawce 4-8 mg/dobę w porównaniu do zastosowania enalaprylu w dawce 10-20 mg/dobę powoduje znamienne mniejszą redukcję maksymalnej wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi dla średniej z pomiarów 24-godzinnych w okresie leczenia w układzie grup naprzemiennych wynoszącym 6 tygodni.

Źródło: AW-27, AW-30, AW-34

Skuteczność peryndoprylu w porównaniu z kaptoprylem (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność oraz bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z kaptoprylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego oceniono w 4 badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu przeprowadzonego przez firmę Health Quest (Agabiti-Rosei 1992, Grandi 1991, Herpin 1989, Lees 1989).

Podsumowanie wyników skuteczności peryndoprylu w porównaniu z kaptoprylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Nazwa punktu końcowego	Badanie	MD*	95% CI; p
Odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia tętniczego	Agabiti-Rosei 1992 Lees 1989	OR=1,24	(0,77; 2,00); p= 0,37
Odsetek pacjentów niewymagających włączenia dodatkowego leku hipotensyjnego	Agabiti-Rosei 1992 Lees 1989	OR=1,09	(0,68; 1,73); p= 0,72
Skurczowe ciśnienie tętnicze - pomiar całodobowy ABPM	Herpin 1989	-0,7	(-15,77; 14,37); p=0,93
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze - pomiar całodobowy ABPM	Herpin 1989	-1,90	(-7,95; 4,15); p=0,54
Skurczowe ciśnienie tętnicze – pomiar tradycyjny	Lees 1989	-2,60**	(-7,32; 2,12); p=0,28
		-3,80***	(-8,55; 0,95); p=0,12
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze – pomiar tradycyjny	Lees 1989	-3,00**	(-5,92; -0,08); p=0,04
		-3,10***	(-5,73; -0,47); p=0,02
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego – pomiar tradycyjny	Agabiti-Rosei 1992 Lees 1989	WMD**=-2,71	(-6,61; 1,18); p=0,17
		WMD***=-4,72	(-10,31; 0,86); p=0,10
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego – pomiar tradycyjny	Lees 1989	MD^{monoterapia} -3,60	(-6,97; -0,23); p<0,01
		MD**= -5,30	(-8,35; -2,25); p<0,01
		MD***=-6,40	(-9,32; -3,48); p<0,01
	Agabiti-Rosei 1992	MD=0,50	(-3;55 2,55); ns
Skurczowe ciśnienie tętnicze przed przyjęciem leku – pomiar tradycyjny	Herpin 1989 Grandi 1991	WMD=2,06	(-5,36; 9,47); p=0,59
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze przed przyjęciem leku – pomiar tradycyjny	Herpin 1989 Grandi 1991	WMD=1,94	(-6,54; 2,67); p=0,41
Tętno – pomiar tradycyjny	Grandi 1991	WMD=1,00	(-4,33; 6,33); p=0,71

*średnia różnica jeśli nie podano inaczej ** pomiar w pozycji stojącej *** pomiar w pozycji leżące

W większości opisanych punktów końcowych nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy skuteczności peryndoprylu w porównaniu z kaptoprylem, z wyjątkiem rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze tradycyjnym (w pozycji stojącej i siedzącej) i zmiany rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze tradycyjnym, dla których zaobserwowało przewagę peryndoprylu.

Źródło: AW-30

Skuteczność peryndoprylu w porównaniu z trandolaprylem (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność oraz bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z trandolaprylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego oceniono w 2 badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu przeprowadzonego przez firmę Health Quest (Vaur 1998, Matsuda 2003).

W analizie przeprowadzonej przez Centrum HTA uwzględniono dla porównania peryndoprylu z trandolaprylem 1 randomizowane badanie opisane w 2 artykułach (Vaur 1998 oraz Bobrie 1997).

Podsumowanie wyników skuteczności peryndoprylu w porównaniu z trandolaprylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Nazwa punktu końcowego	Badanie	MD*	95% CI; p
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Vaur 1998	OR=1,07	(0,51; 2,24); p= 0,87
Skurczowe ciśnienie tętnicze - pomiar tradycyjny		4,00	(0,76; 7,24); p=0,02
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze - pomiar tradycyjny		2,00	(-0,16; 4,16); p=0,07
Skurczowe ciśnienie tętnicze przed przyjęciem leku – pomiar tradycyjny		4,00	(0,40; 7,60); p=0,03
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze przed przyjęciem leku – pomiar tradycyjny		2,00	(-0,52; 4,52); p=0,12
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego wieczorem o 20:00	Vaur 1998, Bobrie 1997	WMD = 2,00	(1,13; 2,87); p=0,00001
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego wieczorem o 20:00	Vaur 1998, Bobrie 1997	WMD = 1,00	(0,50; 1,50); p=0,0001

Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy skuteczności peryndoprylu w porównaniu z trandolaprylem w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, rozkurczowego ciśnienia tętniczego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego przed przyjęciem leku. Zaobserwowano natomiast statystycznie istotne różnice w zakresie spadku skurczowego ciśnienia krwi i skurczowego ciśnienia krwi przed przyjęciem leku z przewagą po stronie trandolaprylu.

Wykazano ponadto, że zastosowanie peryndoprylu w dawce 4 mg/dobę w porównaniu do trandolaprylu w dawce 2 mg/dobę powoduje istotnie mniejszą różnicę w redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, jak również skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego o godz. 8:00 i 20:00 oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego o godzinie 20:00 w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

Dodatkowo zwraca uwagę fakt, że wyniki dla porównania obu farmakoterapii (Vaur 1998, Bobrie 1997) podawano dla pomiarów przeprowadzonych tydzień po zakończeniu leczenia; z tego względu korekcja pomiędzy podawaniem leku a uzyskanym efektem klinicznym, jak również homogeniczność grupy badanej oraz kontrolnej stoi pod znakiem zapytania. W związku z tymi aspektami autorzy analizy przeprowadzonej przez Centrum HTA uznali, iż nie ma podstaw do stwierdzenia istotnej różnicy pomiędzy trandolaprylem a peryndoprylem.

Źródło: AW-30, AW-34

Skuteczność peryndoprylu w porównaniu z cilazaprylem (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność oraz bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z cilazaprylem w monoterapii nadciśnienia tętniczego oceniono w 1 badaniu pierwotnym włączonym do przeglądu przeprowadzonego przez firmę Health Quest (Tumanan-Mendoza 2007)

Podsumowanie wyników skuteczności peryndoprylu w porównaniu z cilazaprylem w monoterapii nadciśnienia tętniczego

Nazwa punktu końcowego	Badanie	MD*	95% CI; p
Odsetek pacjentów niewymagających włączenia dodatkowego leku hipotensyjnego	Tumanan-Mendoza 2007	OR = 1,02	(0,52; 1,97); p= 0,96
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego - pomiar tradycyjny		-1,10	(-5,76; 3,56); p=0,64

Nazwa punktu końcowego	Badanie	MD*	95% CI; p
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego - pomiar tradycyjny		0,6	(-2,35; 3,55); p=0,69

Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy skuteczności peryndoprylu w porównaniu z cilazaprylem w żadnym z wymienionych punktów końcowych.

Źródło: AW-30

Skuteczność peryndoprylu w porównaniu z ramiprylem (porównanie pośrednie)

Z powodu braku dostępnych badań porównujących bezpośrednio skuteczność peryndoprylu i ramiprylu, przeprowadzono w analizie firmy Health Quest porównanie pośrednie tych leków metodą Buchera. Wspólnymi interwencjami porównawczymi dla peryndoprylu i ramiprylu, które umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego, okazały się enalapryl i kaptopryl.

Wszystkie badania pierwotne ramiprylu włączone do przeglądu zostały zrealizowane jako kontrolowane próby kliniczne z randomizacją.

Osiem na dziesięć włączonych badań było przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, natomiast pozostałe dwa badania – Blomer 1995 i Blomer 1996 przeprowadzono metodą pojedynczej ślepej próby.

Trzy badania (Yasky 1996, Wu 1994 i Modesti 1997) były skrzyżowane, pozostałe – równoległe.

Skuteczność i bezpieczeństwo ramiprylu porównywano z enalaprylem w 7 badaniach, natomiast z kaptoprylem – w 4 badaniach (jedno badanie, Paolisso 1992, porównywało ramipryl zarówno z enalaprylem, jak i kaptoprylem).

Liczba randomizowanych pacjentów wahała się od 13 (Wu 1994) do 248 (Witte 1987). Łącznie w badaniach wzięło udział 943 pacjentów. Czas trwania badań ramiprylu wynosił od 2 tygodni (badanie Paolisso 1992) do 16 tygodni (badanie Yasky 1996).

We wszystkich włączonych badaniach podstawowym kryterium kwalifikacji pacjentów do próby klinicznej było pierwotne nadciśnienie tętnicze i określony przedział wiekowy. W badaniu Paolisso 1992 dodatkowym kryterium kwalifikacji była insulinooporność.

W zakwalifikowanych badaniach klinicznych stosowana dawka ramiprylu wynosiła 2,5-10 mg/d, dawka enalaprylu 5-20 mg/d, natomiast dawka kaptoprylu wynosiła 50-100 mg/d.

W trzech badaniach (Witte 1987, Yajnik 1994, Zabłudowski 1988) pacjentom, którzy nie uzyskali odpowiedzi na początkową dawkę leku, podwójono dawkę leku, a następnie, przy ciągłym braku normalizacji ciśnienia tętniczego, dodano inny lek o działaniu hipotensyjnym. W pozostałych badaniach dawki leków pozostały niezmiennie do zakończenia okresu obserwacji.

Porównanie przez enalapryl przeprowadzono na podstawie danych z 4 badań klinicznych peryndoprylu i 7 badań klinicznych ramiprylu. Ponieważ 2 badania peryndoprylu (Anderson 1994, Yusoff 1999) i 3 badania ramiprylu (Modesti 1997, Wu 1994, Yasky 1996) zrealizowano metodą grup skrzyżowanych, przeprowadzono dwie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa: jedną opartą tylko na danych z badań równoległych (6 badań), drugą uwzględniającą także dane z badań cross-over.

Nazwa punktu końcowego	Porównanie przez enalapryl		Porównanie przez kaptopryl	
	OR/WMD	95% CI	OR/WMD	95% CI
Odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia tętniczego podczas monoterapii inhibitorami ACE	OR=1,13	(0,92; 1,39)	OR=1,30	(1,01; 1,66)
Odsetek pacjentów niewymagających włączenia dodatkowego leku hipotensyjnego	-	-	OR=1,19	(1,03; 1,37)
Skurczowe ciśnienie tętnicze – pomiar całodobowy ABPM	-	-	WMD=-3,00	(-5,40; -0,60)
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze – pomiar całodobowy ABPM	-	-	WMD=-5,80	(-10,40; -1,46)
Skurczowe ciśnienie tętnicze – pomiar tradycyjny	-	-	Brak danych	Brak danych
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze – pomiar tradycyjny	-	-	Brak danych	Brak danych
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego – pomiar tradycyjny	WMD*=-1,57 WMD**=0,50	(-4,24; 1,10) (-0,49; 1,49)	WMD*=-1,11 WMD**=-2,89	(-4,26; 2,04) (-7,91; 2,13)
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego – pomiar tradycyjny	WMD*=0,49 WMD**=0,59	(-0,48; 1,46) (0,15; 1,03)	Duża heterogeniczność badań	Duża heterogeniczność badań
Skurczowe ciśnienie tętnicze przed przyjęciem leku – pomiar tradycyjny	-	-	Duża heterogeniczność badań	Duża heterogeniczność badań
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze przed przyjęciem leku – pomiar tradycyjny	-	-	Duża heterogeniczność badań	Duża heterogeniczność badań
Tętno	-	-	Duża heterogeniczność badań	Duża heterogeniczność badań

Porównanie pośrednie metodą Buchera przez enalapryl z uwzględnieniem tylko badań równoległych nie wykazało statystycznie istotnych różnic pomiędzy peryndoprylem a ramiprylem pod względem odsetka pacjentów z normalizacją ciśnienia tętniczego podczas monoterapii inhibitorami ACE, zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze tradycyjnym.

Natomiast porównanie pośrednie metodą Buchera przez kaptopryl z uwzględnieniem tylko badań równoległych wykazało statystycznie istotne różnice pomiędzy peryndoprylem a ramiprylem pod względem odsetka pacjentów z normalizacją ciśnienia tętniczego podczas monoterapii inhibitorami ACE oraz odsetek pacjentów niewymagających włączenia dodatkowego leku hipotensyjnego na korzyść ramiprylu. Z drugiej strony wykazało statystycznie istotne różnice pomiędzy peryndoprylem a ramiprylem w zakresie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze całodobowym na korzyść peryndoprylu.

Źródło: AW-30

Centrum HTA z uwagi na nieodnalezienie żadnych artykułów referencyjnych bezpośrednio porównujących zastosowanie peryndoprylu i ramiprylu wykonało porównanie pośrednie z użyciem wspólnego komparatora - placebo. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 9 artykułów referencyjnych dotyczących 9 randomizowanych badań klinicznych porównujących ramipryl w dawce 2,5-5 mg/dobę w porównaniu z placebo w leczeniu nadciśnienia tętniczego (Villamil 1987, Vasmant 1991, Burris 1991, McCarron 1991, de Leeuw 1987, Schnaper 1991, Spieker 1991, Bainbridge 1993, Karlberg 1987). Po analizie homogeniczności badań klinicznych wykonano porównanie pośrednie badań klinicznych Chrysant 1993 i Villamil 1987 ze wspólnym komparatorem – placebo. W badaniu klinicznym Chrysant 1993 analizowano skuteczność kliniczną peryndoprylu w dawkach 4 i 8 mg/dobę w porównaniu do placebo w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie. W badaniu klinicznym Villamil 1987 analizowano skuteczność kliniczną ramiprylu w dawkach 2,5 mg/dobę oraz 5 mg/dobę w porównaniu do placebo, w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie. Zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego ze względu na: zastosowanie dawek preparatów takich jak zarejestrowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego; tj, 4 i 8 mg/dobę dla peryndoprylu i 2,5 mg/dobę oraz 5 mg/dobę dla ramiprylu, zbliżoną populację badanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, oraz taki sam czas obserwacji wynoszący 4 tygodnie. Analizowano średnią zmianę ciśnienia tętniczego krwi: skurczowego i rozkurczowego mierzonego w pozycji leżącej i wyprostowanej.

Podsumowanie wyników skuteczności peryndoprylu w porównaniu z ramiprylem (porównanie pośrednie przez placebo)

Nazwa punktu końcowego	Dawka	Badanie	WMD	95% CI; p
Średnia zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi – pomiar w pozycji leżącej	P 4 mg vs R 2,5 mg	Chrysant 1993 vs Villamil 1987	-7,40±6,52	(-20,18; 5,38); p=0,26
	P 4 mg vs R 5 mg		-3,50±5,84	(-14,95; 7,95); p=0,55
	P 8 mg vs R 2,5 mg		-8,40±6,36	(-20,86; 4,06); p=0,19
	P 8 mg vs R 5 mg		-4,50±5,66	(-15,59; 6,59); p=0,43
Średnia zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi – pomiar w pozycji wyprostowanej	P 4 mg vs R 2,5 mg		-6,10±6,03	(-17,92; 5,72); p=0,31
	P 4 mg vs R 5 mg		4,70±5,26	(-5,62; 15,02); p=0,37
	P 8 mg vs R 2,5 mg		-8,10±6,06	(-19,97; 3,77); p=0,18
	P 8 mg vs R 5 mg		2,70±5,29	(-7,67; 13,07); p=0,61
Średnia zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi – pomiar w pozycji leżącej	P 4 mg vs R 2,5 mg		2,40±3,55	(-4,55; 9,35); p=0,50
	P 4 mg vs R 5 mg		4,10±3,43	(-2,63; 10,83); p=0,23
	P 8 mg vs R 2,5 mg		0,40±3,52	(-6,50; 7,30); p=0,91
	P 8 mg vs R 5 mg		2,10±3,41	(-4,57; 8,77); p=0,54
Średnia zmiana	P 4 mg vs R 2,5 mg	0,10±3,63	(-7,02; 7,22); p=0,98	

rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi – pomiar w pozycji wyprostowanej	P 4 mg vs R 5 mg		3,40±3,69	(-3,84; 10,64); p=0,36
	P 8 mg vs R 2,5 mg		-0,90±3,65	(-8,06; 6,26); p=0,80
	P 8 mg vs R 5 mg		2,40±3,72	(-4,89; 9,69); p=0,52

Można stwierdzić, że peryndopryl w porównaniu do ramiprylu – poprzez wspólny komparator placebo – nie powoduje istotnych różnic w redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej, jak i wyprostowanej dla okresu obserwacji wynoszącego 4 tygodnie.

Źródło: AW-34

Skuteczność peryndoprylu w porównaniu z lizynoprylem (porównanie pośrednie)

W analizie klinicznej wykonanej przez Centrum HTA z uwagi, iż nie odnaleziono żadnych artykułów referencyjnych, bezpośrednio porównujących zastosowanie peryndoprylu z monoterapią lizynoprylem zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora – placebo.

W wyniku przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 3 artykuły referencyjne dotyczące 3 randomizowanych badań klinicznych porównujących lizynopryl w dawce 1,25-80 mg/dobę z placebo w leczeniu nadciśnienia tętniczego (Gomaz 1989, Tomei 1992, Whelton 1992).

Po analizie heterogeniczności badań klinicznych wykonano porównanie pośrednie badań klinicznych Chrysant 1993 i Gomez 1989 ze wspólnym komparatorem – placebo. W badaniu klinicznym Chrysant 1993 analizowano skuteczność kliniczną peryndoprylu w dawkach 4 i 8 mg/dobę w porównaniu do placebo w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie. W badaniu klinicznym Gomez 1989 analizowano skuteczność kliniczną lizynoprylu w dawkach 1,25-80 mg/dobę w porównaniu do placebo w okresie leczenia wynoszącym 4 tygodnie. Zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego ze względu na: zastosowanie dawek preparatów takich jakie są wskazane w leczeniu nadciśnienia tętniczego; tj. 4 i 8 mg/dobę dla peryndoprylu i 20 mg/dobę dla lizynoprylu, zbliżoną populację badanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz zbliżony czas obserwacji wynoszący 4 tygodnie. Analizowano średnią zmianę ciśnienia tętniczego krwi: skurczowego i rozkurczowego, mierzonego w pozycji leżącej i wyprostowanej.

Nazwa punktu końcowego	Dawka	Badanie	WMD	95% CI; p
Średnia zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi – pomiar w pozycji leżącej	P 4 mg vs L 20 mg	Chrysant 1993 vs Gomez 1989	2,50±4,37	(-6,06; 11,06); p=0,56
	P 8 mg vs L 20 mg		1,50±4,12	(-6,58; 9,58); p=0,71
Średnia zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi – pomiar w pozycji wyprostowanej	P 4 mg vs L 20 mg		-1,20±4,92	(-10,84; 8,44); p=0,81
	P 8 mg vs L 20 mg		-3,20±4,95	(-12,90; 6,50); p=0,52
Średnia zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi – pomiar w pozycji leżącej	P 4 mg vs L 20 mg		1,80±2,41	(-2,93; 6,35); p=0,45
	P 8 mg vs L 20 mg		-0,20±2,37	(-4,85; 4,45); p=0,93
Średnia zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi – pomiar w pozycji wyprostowanej	P 4 mg vs L 20 mg		0,60±2,85	(-4,99; 6,19); p=0,83
	P 8 mg vs L 20 mg		-0,40±2,88	(-6,05; 5,25); p=0,89

P – peryndopryl

L - lizynopryl

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, mierzonego w pozycji leżącej, jak i wyprostowanej dla okresu obserwacji wynoszącego 4-6 tygodni dla peryndoprylu w porównaniu z lizynoprylem poprzez wspólny komparator – placebo.

Źródło: AW-34

Skuteczność peryndoprylu w porównaniu z amilorydem w połączeniu z hydrochlorotiazylem (porównanie bezpośrednie)

W analizie przeprowadzonej przez Instytut Arcana uwzględniono dla porównania peryndoprylu z amilorydem w połączeniu z hydrochlorotiazylem 2 badania RCT (Andrejak 1991, Kool 1995).

Podsumowanie wyników skuteczności peryndoprylu w porównaniu z amilorydem w połączeniu z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Nazwa punktu końcowego	Badanie	MD	95% CI; p
Okres obserwacji 12 tyg.			
Odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia tętniczego	Andrejak 1991		p=0,28
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego – pomiar w pozycji siedzącej	Kool 1995	-1	(-6,47; 8,47)
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego- pomiar w pozycji leżącej	Andrejak 1991		NS
	Kool 1995	-4	(-12,73; 4,73)
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego – pomiar w pozycji siedzącej	Kool 1995	-3	(-7,97; 1,97)
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego- pomiar w pozycji leżącej	Andrejak 1991		NS
	Kool 1995	-4	(-8,79; 0,97)
Cięśnienie tętna	Kool 1995	0	(-6,70; 6,70)
Okres obserwacji 24 tyg.			
Odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia tętniczego	Kool 1995	OR= 0,58	(0,12; 2,73)
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego- pomiar w pozycji leżącej	Kool 1995	-4	(-8,97; 0,97)
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego – pomiar w pozycji siedzącej	Kool 1995	-2	(-6,94; 2,94)
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego – pomiar w pozycji leżącej	Kool 1995	-4	(-14,12; 6,12)
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego- pomiar w pozycji siedzącej	Kool 1995	-3	(-4,34; 10,34)
Cięśnienie tętna	Kool 1995	0	(-7,47; 7,47)

Dla żadnego z powyższych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy zastosowaniem peryndoprylu i amilorydu w połączeniu z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Źródło: AW-27

Dowody wtórne przedstawione w analizach podmiotów odpowiedzialnych

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych, autorzy analizy firmy Health Quest odnaleźli dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą: Heran 2009 oraz Zou 2009, oraz jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy: Lane 2009.

Dwa z włączonych raportów stanowiły przeglądy systematyczne Cochrane Collaboration:

- Heran 2009, dotyczący skuteczności inhibitorów konwertazy angiotensyny w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego (ocena zależności dawki od efektu inhibitorów ACE w obniżaniu skurczowego i / lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu z placebo w leczeniu pierwotnego nadciśnienia).
- Lane 2009, dotyczący leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych.

Natomiast przegląd Zoo 2009 dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa telmisartanu w porównaniu z monoterapią różnymi inhibitorami ACE w nadciśnieniu tętniczym.

W przeglądach Heran 2009 oraz Lane 2009, skuteczność peryndoprylu porównano z placebo, natomiast w przeglądzie Zou 2009 – z telmisartanem – antagonistą receptora angiotensynowego.

W toku systematycznego przeszukiwania baz danych nie odnaleziono badań wtórnych porównujących peryndopryl z innymi inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Wnioski autorów badań wtórnych włączonych do opracowania przedstawia tabela poniżej.

Zestawienie wniosków z odnalezionych przeglądów systematycznych włączonych do analizy firmy Health Quest

Przegląd systematyczny	Liczba włączonych badań (pacjentów)	Wnioski autorów opracowań
Heran 2009	6 Brown 1990 Chrysant 1993 Luccioni 1988 Myers 1996 Overlack 1994 Reimann 1995 (1054)	Autorzy przeglądu wykazali, że najniższą efektywną dawką peryndoprylu w leczeniu nadciśnienia pierwotnego są 4 mg/dobę. Peryndopryl w dawce od 4 mg do 16 mg na dobę obniża ciśnienie skurczowe krwi średnio o 7,09 mmHg (95%CI: -9,56; -4,61), a ciśnienie rozkurczowe krwi o -5,02 mmHg (95%CI: 6,22; -3,82) w porównaniu z placebo.
Lane 2009	1 Overlack 1994 (54)	W opracowaniu oceniano wpływ leków hipotensyjnych u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych oraz nadciśnieniem tętniczym. U pacjentów otrzymujących peryndopryl w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo wykazano marginalny wzrost dystansu chromania/utykania MD=8,0 m (95%CI: 0,49; 15,51), brak zmian wskaźnika kostkowo-ramiennego (ang. ankle-brachial pressuer index – ABPI) MD=0 (95%CI: 0,03; 0,03) oraz zmniejszenie maksymalnej odległości chodu (ang. maximum walking distance – MWD) MD=-46,00 m (95%CI: 69,74; -22,26).
Zou 2009	5 Ghiadoni 2003 Nalbantgil 2004 Ragot 2002 Remkova 2008 Peng 2005 (708)	W opracowaniu porównano działanie telmisartanu i inhibitorów konwertazy angiotensyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Na podstawie danych z pięciu badań randomizowanych porównujących terapię telmisartanem z terapią peryndoprylem wykazano przewagę telmisartanu nad peryndoprylem w redukcji ciśnienia rozkurczowego krwi WMD=1,48 (95%CI: 0,33; 2,62), natomiast nie wykazano istotnych różnic między lekami w redukcji ciśnienia skurczowego krwi WMD=1,67 (95%CI: 1,09; 4,43). Nie wykazano także różnic bezpieczeństwa leków pod względem działań niepożądanych ogółem RR=0,92 (95%CI: 0,36; 2,33), p=0,85, natomiast statystycznie rzadziej pacjenci leczeni telmisartanem zgłaszali kaszel w porównaniu z pacjentami leczonymi peryndoprylem RR=0,17 (95%CI: 0,05; 0,66), p=0,010

Źródło: AW-30

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych, autorzy analizy firmy Centrum HTA odnaleźli 4 przeglądy systematyczne w tym 3 z metaanalizą: Zannad F, Matzinger A, Larché J. 1996 oraz Hurst M, Jarvis B. 2001 i Snyman JR, Wessels F.2009 oraz jeden przegląd bez meta analizy: Oparil S, 2001

Wnioski autorów badań wtórnych włączonych do opracowania przedstawia tabela poniżej.

Zestawienie wniosków z odnalezionych przeglądów systematycznych włączonych do analizy firmy Centrum HTA

Przegląd systematyczny	Liczba włączonych badań (pacjentów)	Cel i Wnioski autorów opracowań
Zannad F, Matzinger A, Larché J. 1996	Wybrano 24 badania, w których stosowano inhibitory ACE oraz wyniki dotyczące 34 badań, w których stosowano preparaty będące antagonistami wapnia.	<p>Cel:</p> <p>Porównanie stosunku wartości minimalnej do wartości szczytowej mierzonego całodobowo ciśnienia tętniczego krwi (<i>ang. trough-to-peak ratio</i>), przy stosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów wapnia, dawkowanych raz dziennie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Wyniki:</p> <p>Autorzy metaanalizy wnioskuje, że osiągnięcie stosunku wartości minimalnej do maksymalnej ciśnienia tętniczego krwi powyżej 50% zależy od rodzaju stosowanego preparatu, zarówno w grupie inhibitorów konwertazy angiotensyny, jak i antagonistów wapnia.</p>
Hurst M, Jarvis B. 2001	Odszukano badania kliniczne we wszystkich językach opublikowane od roku 1991 na temat peryndoprylu w bazach medycznych: Medline, EMBASE oraz AdisBase (baza danych stanowiąca własność Adis International, Auckland, New Zealand)	<p>Cel:</p> <p>Uaktualnienie wcześniejszych przeglądów systematycznych oraz dyskusja nad stosowaniem peryndoprylu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ze szczególnym uwzględnieniem zmian zachodzących w naczyniach krwionośnych w trakcie trwania leczenia.</p> <p>Wyniki:</p> <p>Autorzy metaanalizy wnioskuje, że peryndopryl jest dobrze tolerowanym inhibitorem ACE, który jest wyraźnie lepszy niż kaptopryl, w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wydaje się, że peryndopryl niweluje niektóre nieprawidłowości naczyniowe związane z nadciśnieniem, w tym sztywność tętnic i przerost lewej komory serca. Jednakże, jak przekonują Autorzy, potrzebne są dalsze badania dla potwierdzenia obiecujących wyników stosowania peryndoprylu odnośnie jego zdolności do obniżenia zachorowalności i śmiertelności związanej z układem sercowo-naczyniowym. Wyniki z trwających badań pomogą ustalić miejsce peryndoprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wykazano, że leczenie peryndoprylem jest skuteczne i dobrze tolerowane u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym.</p>
Snyman JR, Wessels F.2009	W metaanalizie wykorzystano trzydzieści badań z randomizacją, w których uczestniczyło łącznie 202 157 pacjentów. Średni czas trwania badania klinicznego musiał być dłuższy niż sześć miesięcy. Metaanalizę tę wykonano używając ilorazu szans jako parametru skuteczności w modelu efektów stałych	<p>Cel:</p> <p>Ustalenie, czy peryndopryl jest skuteczniejszy od innych inhibitorów konwertazy angiotensyny.</p> <p>Wyniki:</p> <p>Autorzy metaanalizy podsumowują, że peryndopryl jest skuteczniejszy niż inne inhibitory konwertazy angiotensyny w redukcji ryzyka zawału serca, udaru mózgu i zgonu.</p>
Oparil S, 2001	Niniejsza publikacja jest podsumowaniem prób klinicznych, w których	Podsumowując, peryndopryl jest bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów. Występowanie działań niepożądanych skutkujących przerwaniem

	stosowano peryndopryl i placebo w grupie kontrolnej, przeprowadzonych na zróżnicowanej populacji pacjentów z nadciśnieniem, między innymi: pacjentach starszych, z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym, chorobami współtowarzyszącymi, hiperlipidemią, cukrzycą, arytmia, chorobą wieńcową tętnic, nefropatią z proteinurią, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.	leczenia jest niewielkie.
--	---	----------------------------------

Źródło: AW-34

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

W wyniku wyszukiwania własnego odnaleziono badanie przeprowadzone wśród grupy 685 lekarzy zatrudnionych w przychodniach, prywatnych ośrodkach zdrowia czy specjalistycznej opiece ambulatoryjnej w Polsce. Celem badania było poznanie opinii lekarzy na temat działania ACEI na układ sercowo naczyniowy inaczej niż poprzez obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Badani wypełniali przygotowany kwestionariusz ankiety na temat „wszystkie terapeutyczne działania ACEI, nie związane bezpośrednio z obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi i ich znaczenie kliniczne”.

W analizowanej grupie specjalistów zanotowano, iż w codziennej praktyce stosowali wszystkie dostępne rodzaje inhibitorów ACE, z czego najczęściej przepisywano peryndopryl (98,5%), ramipryl (88%); lizynopryl (47,5%), enalapryl (45,5%), cilazapryl (34,8%), chinapryl (33,8%). Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Substancja czynna	odsetek przepisywanych ACEI przez lekarzy	odsetek pacjentów leczonych ACEI
benazepril	10,3	0,2
chinapril	33,8	2,3
cilazapril	34,8	1,6
analapril	45,3	3,4
fosinopril	0,5	0,1
imidapril	3,3	0,2
captopril	25	0,4
lisinopril	47,5	4,2
moexipil	0,5	0,1
pierindopril	98,5	73,4
ramipril	88	12,8
trandolapril	29	1,3

Źródło: AW-50

6.2. Analiza kliniczna skuteczności peryndoprylu w leczeniu choroby niedokrwiennej serca

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono:

Celem raportu było:

Analiza HealthQuest	Analiza Centrum HTA
ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa peryndoprylu (Prestarium) w zmniejszaniu ryzyka incydentów sercowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową po przebytych zawale i/lub rewaskularyzacji serca.	ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) preparatu Vidotin® (peryndopryl) stosowanego w terapii stabilnej choroby wieńcowej lub nadciśnienia tętniczego w porównaniu do placebo lub wybranych komparatorów z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny: enalaprylu, ramiprylu, lizynoprylu

Źródło: AW-29, AW-34

Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

PICO	Analiza Health Quest	Analiza Centrum HTA
Pacjenci	Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową serca, po przebytych zawałach i/lub rewaskularyzacji serca	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym lub stabilną chorobą wieńcową.
Interwencja	Peryndopryl stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu	Vidotin® (perindopryl) w monoterapii w ww. wskazaniu
Komparator	Placebo Inne leki lub procedury stosowane w leczeniu stabilnej choroby niedokrwiennej serca	Zastosowanie ramiprylu, lizynoprylu, enalaprylu w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej
Miary efektów	Śmiertelność całkowita Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych Zawał serca skutkujący zgonem Zawał serca nieskutkujący zgonem Resuscytacja zakończona sukcesem Niestabilna choroba niedokrwienności serca Liczba ataków duszniczy bolesnej w tygodniu Rewaskularyzacja Niewydolność serca Udar Inne klinicznie istotne punkty końcowe odnalezione w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego Bezpieczeństwo terapii	Ryzyko zgonu, Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, Ryzyko zawału serca (zakończonego lub niezakończonego zgonem), Ryzyko zatrzymania akcji serca, Ryzyko udaru mózgu, Ryzyko wystąpienia niewydolności serca wymagającej hospitalizacji, Profil bezpieczeństwa

Źródło: AW-29, AW-34

6.2.1. Metodologia analizy klinicznej

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę Health Quest zakwalifikowano 2 randomizowane badania kliniczne:

1. Badanie EUROPA (ang. *The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Disease*), którego wyniki zamieszczono w publikacji Fox 2003, a protokoły badania zostały opisane we wcześniejszych publikacjach: Fox 1998, Gomma 2001, Simoons 1998;
2. Badanie PUTS (ang. *The Perindopril Therapeutic Safety Study*), którego wyniki zamieszczone są w dwóch publikacjach: Overlack 1994 oraz Stumpe 1993 (w raporcie cytowano wyniki z pierwszej z wymienionych publikacji), a protokół został przedstawiony w publikacji Stumpe 1992.

oraz jedno zaplanowane wcześniej podbadanie badania EUROPA dotyczące wyników u chorych ze współistniejącą cukrzycą – badanie PERSUADE (ang. *The Perindopril Sub-study in Coronary Artery Disease and Diabetes*), którego wyniki zostały przedstawione w publikacji Daly 2005.

Wszystkie włączone do przeglądu systematycznego próby były badaniami z grupami równoległymi, z hipotezą zerową typu *superiority*. Badanie EUROPA charakteryzowało się analizą wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT).

W badaniu EUROPA i jego podbadaniu (PERSUADE) głównym punktem końcowym był złożony punkt końcowy, na który składała się: śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem i udana resuscytacja po ataku serca. W badaniu PUTS punktem końcowym o istotności klinicznej była zmiana nasilenia objawów choroby wyrażona jako liczba ataków bólu dławicowego w tygodniu.

Źródło: AW-29

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę Centrum HTA włączono 9 artykułów referencyjnych, opisujących 2 randomizowane badania kliniczne w tym włączone również w analizie HealthQuest badanie Europa z podbadaniem (PERSUADE) (opisane w 8 artykułach: Fox 2003, Gomma

2001, Daly 2005, Fox 2007, Bertrand 2007, Brugts 2007, Remme 2009, Deckers 2006) oraz badanie opisane w Krysiak 2008.

W badaniu Krysiak 2008, pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową i normalnym ciśnieniem tętniczym krwi podzieleni na 3 grupy przyjmowali peryndopryl w dawce 4 mg/dobę, enalapryl 20mg/dobę lub placebo przez okres 3 miesięcy. Ponieważ pacjenci przyjmujący enalapryl otrzymywali lek dwa razy dziennie (rano i wieczorem) pacjenci przyjmujący peryndopryl, wieczorem otrzymywali placebo. Grupa przyjmująca placebo otrzymywała je również dwa razy dziennie: rano i wieczorem.

Nie udało się odnaleźć badań klinicznych, umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie pomiędzy peryndoprylem a ramiprylem, chinaprylem czy lizynoprylem w terapii stabilnej choroby wieńcowej.

Nie odnaleziono badań o niższej wiarygodności, w których porównywanoby bezpośrednio peryndopryl z ramiprylem, chinaprylem czy lizynoprylem w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej.

Źródło: AW-34

Charakterystyka badań włączonych do analiz przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne

Badanie	Czas obserwacji, liczebność populacji	Metoda badania	Charakterystyka populacji	Interwencja	Porównanie	Ocena Jadad
EUROPA (Fox 2003)	średnio 4,2 lata 12 218	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	pacjenci ze stabilną chorobą niedokrwinną serca	peryndopryl 4-8 mg/dzień (N=6110) pacjenci, u których ciśnienie skurczowe spadło do 110 mm Hg mogli mieć dawkę zmniejszoną do 4 mg/dzień (7%)	placebo (N=6108)	4/3
PERSUADE (Daly 2005) podbadanie badania EUROPA	średnio 4,3 lata 1502	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	pacjenci ze stabilną chorobą niedokrwinną serca i współtowarzyszącą cukrzycą typu II	peryndopryl 4-8 mg/dzień (N=721) pacjenci, u których ciśnienie skurczowe spadło do 110 mm Hg mogą mieć zmniejszoną dawkę do 4 mg/dzień	placebo (N=781)	4
PUTS (Overlack 199436)	6 tygodni 490 [N=52]*	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	osoby z łagodnym nadciśnieniem z jedną z towarzyszących chorób: cukrzycą typu II, hiperlipidemią, stabilną chorobą niedokrwinną serca, z zaburzeniem rytmu serca, miażdżycą tętnic kończyn dolnych, nefropatią z białkomoczem, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, chorobą zwyrodnieniową stawów leczoną niesteroidowymi lekami przeciw-zapalnymi	peryndopryl 4 mg/dzień N=253 [N=26]*	placebo N=237 [N=26]*	5
Krysiak 2008	3 miesiące (90 dni)	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z placebo w grupie kontrolnej	Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową i normalnym ciśnieniem tętniczym krwi	peryndopryl 4 mg/dobę rano +placebo wieczorem; N=30	enalapryl 20 mg/dobę (2 x 10 mg/dobę); N=30 placebo (2 x dziennie); N=30	4

* dla podgrupy pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca

Źródło: AW-29, AW-34

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano dodatkowych dowodów, które powinny zostać uwzględnione w analizach.

Ocena zgodności z wytycznymi

Health Quest	Centrum HTA
Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM z zastrzeżeniami:	
<p>Nie przedstawiono charakterystyki populacji docelowej (zgodnie z punktem 2.1.1 Wytycznych)</p> <p>Nie przedstawiono charakterystyki interwencji w obrębie wnioskowanej technologii medycznej (zgodnie z punktem 2.1.2 Wytycznych)</p> <p>Nie dokonano wyboru komparatorów (zgodnie z punktem 2.1.3 Wytycznych)</p> <p>Proces wyszukiwania został opisany w sposób uniemożliwiający jego potwórzeenie w przypadku weryfikacji</p> <p>Nie porównano efektywności eksperymentalnej z efektywnością praktyczną</p> <p>Nie zidentyfikowano możliwych działań niepożądanych na podstawie analiz EMA i FDA</p> <p>Nie dokonano oceny bezpieczeństwa na podstawie dodatkowych źródeł danych (np. badania bez randomizacji, badania obserwacyjne)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień naukowych.

Źródło: AW-48, AW-49.

Ograniczenia analizy efektywności klinicznej

Health Quest	Centrum HTA
Ograniczenia analizy efektywności klinicznej wskazane przez analityków AOTM:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Do porównania peryndoprylu z enalaprylem włączono badanie Morgan 1995 które wykluczone zostało z analizy przeprowadzonej przez HealthQuest z uwagi na brak losowego przydziału pacjentów do poszczególnych terapii. Randomizacja w badaniu przeprowadzona została w obrębie badanych grup (losowy przydział do poszczególnych dawek). ▪ Do analizy nie włączono badania Anderson 1994 dla porównania peryndoprylu z enalaprylem nie podając przyczyny.

Ograniczenia analizy efektywności klinicznej wskazane przez autorów analizy:	
<p>Znacznym ograniczeniem analizy jest fakt odnalezienia jedynie 2 randomizowanych badań klinicznych spełniających warunki kwalifikacji: badanie EUROPA (publikacja Fox 2003), PERSUADE (publikacja Daly 2005) i PUTS (publikacja Overlack 1994), z których badanie PERSUADE było podbadaniem badania EUROPA, co wykluczało metaanalizę tych dwóch badań. Wyniki uzyskane w podbadaniu PERSUADE zostały przedstawione obok wyników z całego badania EUROPA. Wszystkie włączone badania charakteryzowała wysoka jakość oceniona w skali Jadad. Nieuzyskanie maksymalnej liczby punktów przez badanie EUROPA nie wynikało z błędów metodologicznych, ale z braku zamieszczenia w publikacji informacji o sposobie dokonania randomizacji.</p> <p>Sumaryczna liczebność analizowanej populacji wyniosła 12 270 chorych, z tym, że wystąpiła znaczna dysproporcja w wielkości populacji pomiędzy badaniami (w badaniu PUTS podgrupa chorych na stabilną chorobę niedokrwinną serca liczyła 52 osoby, podczas gdy liczebność populacji w badaniu EUROPA – ponad 12 tysięcy chorych).</p> <p>Z badania PUTS do przeglądu systematycznego włączono tylko podgrupę chorych spełniających kryterium występowania stabilnej choroby niedokrwiennej serca. Autorzy nie umieścili dokładnej charakterystyki tej podgrupy m.in. wieku, odsetka mężczyzn biorących udział w badaniu, co uniemożliwia stwierdzenie czy populacje w badaniu EUROPA i PUTS były po tym względem podobne. Ponadto brakuje informacji o odsetku pacjentów po przebytych zawałach lub rewaskularyzacji, co zmniejsza wiarygodność odniesienia uzyskanego wyniku dla populacji chorych na stabilną chorobę niedokrwinną serca po przebytych zawałach i/lub rewaskularyzacji, czyli populacji docelowej stosowania peryndoprylu (Prestarium®), wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Metaanalizę badań uniemożliwił brak wspólnych punktów końcowych w badaniach zakwalifikowanych do przeglądu (pomiędzy badaniem PUTS a pozostałymi badaniami) oraz różnice metodologiczne dotyczące czasu trwania badania (badanie EUROPA – ok. 4,2 roku, natomiast badanie PUTS – tylko 6 tygodni).</p> <p>Kolejnym ograniczeniem przeglądu jest brak randomizowanych badań klinicznych służących ocenie bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu u chorych na stabilną chorobę niedokrwinną serca. Ocena bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu u chorych na stabilną chorobę niedokrwinną serca została wykonana tylko na podstawie danych z badania EUROPA (zamieszczonych w publikacji Fox 2003) dotyczących powodów wycofania chorych z badania. Jednocześnie, biorąc pod uwagę dowody na bezpieczeństwo leku i dobrą tolerancję peryndoprylu u chorych z nadciśnieniem tętniczym, ograniczenie to wydaje się mieć mniejsze znaczenie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Większość badań włączonych do analizy ma małe grupy badawcze – może to prowadzić do wypaczenia wyników ▪ Brak jest analiz działań niepożądanych w badaniach peryndopryl vs placebo (Chrysant 1993, Myers 1995, Stumpe 1993, Stumpe 1995, Yousof 1999), peryndopryl vs enalapryl (Morgan 1995), ramipryl vs placebo (Villamil 1987), peryndopryl vs trandolapryl (Vaur 1998) co może prowadzić do niepełnej informacji o poziomie ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych, • Brak podanych wartości SD w niektórych badaniach, • Ograniczeniem prezentowanych wyników we włączonych badaniach porównujących zastosowanie peryndoprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego był krótki okres obserwacji ocenianych surogatów a także raportowanych działań niepożądanych, który wynosił 4, 6 lub 12 tygodni, co utrudnia właściwe wnioskowanie odnośnie skuteczności oraz bezpieczeństwa dla długich okresów obserwacji, • Zastosowanie porównania pośredniego dla analiz: peryndopryl vs ramipryl, peryndopryl vs lizynopryl, które obarczone jest pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodologicznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch zupełnie różnych doświadczeń klinicznych.

Źródło: AW-29, AW-34

6.2.3. Wyniki analizy klinicznej

6.2.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.2.3.1.1. Informacje z raportu

Skuteczność peryndoprylu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Nazwa punktu końcowego	Badanie	RR	95% CI; p
Ryzyko zgonu u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową	Fox 2003	0,89	(0,78; 1,02]; p=0,10
Ryzyko zgonu u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i współistniejącą cukrzycą	Daly 2005	0,85	(0,64; 1,14); p=0,27
Ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową	Fox 2003	0,86	(0,72; 1,03); p=0,11
Ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i współistniejącą cukrzycą	Daly 2005	0,85	(0,59; 1,23); p=0,38
Ryzyko zawału serca zakończonego lub niezakończony zgonem u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową	Fox 2003	0,77 NNT = 63	(0,66; 0,88); p=0,0002 (41; 132)
Ryzyko zawału serca zakończonego lub niezakończony zgonem u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i współistniejącą cukrzycą	Daly 2005	0,78	(0,56; 1,08); p=0,13
Ryzyko zawału serca zakończonego lub niezakończony zgonem u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca $\geq 40\%$	Bertrand 2007	0,80 NNT=74	(0,66; 0,96); p=0,02 (41; 426)
Ryzyko zawału serca niezakończony zgonem u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową	Fox 2003	0,78 NNT=74	(0,67; 0,90); p=0,001 (47; 181)
Ryzyko zatrzymania akcji serca u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową	Fox 2003	0,55	(0,20; 1,47); p=0,23
Ryzyko niestabilnej dławicy piersiowej u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową	Fox 2003	0,93	(0,81; 1,07); p=0,33
Ryzyko udaru mózgu u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową	Fox 2003	0,96	(0,73; 1,26); p=0,77
Ryzyko udaru mózgu u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i współistniejącą cukrzycą	Daly 2005	0,85	(0,46; 1,56); p=0,59
Ryzyko rewaskularyzacji u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową	Fox 2003	0,96	(0,86; 1,07); p=0,46
Ryzyko wystąpienia niewydolności serca wymagającej hospitalizacji u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową	Fox 2003	0,61 NNT=153	(0,45; 0,83); p=0,002 (93; 405)
Ryzyko wystąpienia niewydolności serca wymagającej hospitalizacji u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i współistniejącą cukrzycą	Daly 2005	0,54	(0,28; 1,05); p=0,07
Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem lub zatrzymania akcji serca z reanimacją zakończoną sukcesem u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową	Fox 2003	0,81 NNT=54	(0,72; 0,91); p=0,0003 (35; 115)
Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem lub zatrzymania akcji serca z reanimacją zakończoną sukcesem u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i współistniejącą cukrzycą	Daly 2005	0,81	(0,63; 1,05); p=0,11
Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem lub zatrzymania akcji serca z reanimacją zakończoną sukcesem u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca $\geq 40\%$	Bertrand 2007	0,85 NNT=67	(0,73; 0,99); p=0,03 (35; 744)

Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem lub zatrzymania akcji serca z reanimacją zakończoną sukcesem u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddanych rewaskularyzacji	Fox 2007	0,82 NNT = 71	(0,69; 0,98); p=0,02 (38; 548)
Ryzyko zgonu, zawału serca niezakończonego zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej i zatrzymania akcji serca u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową	Fox 2003	0,87 NNT=44	(0,80; 0,94); p=0,0006 (28; 102)
Ryzyko zgonu, zawału serca niezakończonego zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej i zatrzymania akcji serca u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i współistniejącą cukrzycą	Daly 2005	0,85	(0,71; 1,03); p=0,10
Ryzyko zgonu, zawału serca niezakończonego zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej i zatrzymania akcji serca u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca $\geq 40\%$	Bertrand 2007	0,86 NNT=43	(0,77; 0,96); p=0,008 (25; 157)
Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału serca u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową	Fox 2003	0,81 NNT=55	(0,72; 0,91); p=0,0004 (36; 121)
Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału serca u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca $\geq 40\%$	Bertrand 2007	0,85 NNT=69	(0,73; 0,99); p=0,03 (36; 888)
Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i niestabilnej dławicy piersiowej u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową	Fox 2003	0,85 NNT=47	(0,78; 0,93); p=0,0005 (30; 105)
Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i współistniejącą cukrzycą	Daly 2005	0,86	(0,68; 1,09); p=0,21
Ryzyko zawału serca bez załamka Q u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i współistniejącą cukrzycą	Daly 2005	0,67	(0,45; 1,00); p=0,05
Odsetek pacjentów uzyskujących skurczowe ciśnienie tętnicze krwi < 120 mmHg	Remme 2009	1,01	(0,95; 1,07); p=0,80
Odsetek pacjentów uzyskujących skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 120 - < 140 mmHg	Remme 2009	1,02	(0,98; 1,06); p=0,33
Odsetek pacjentów uzyskujących skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 140 mmHg	Remme 2009	0,96	(0,90; 1,02); p=0,17
Odsetek pacjentów uzyskujących rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi < 80 mmHg	Remme 2009	1,01	(0,97; 1,05); p=0,68
Odsetek pacjentów uzyskujących rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 80 - < 90 mmHg	Remme 2009	1,01	(0,97; 1,05); p=0,67
Odsetek pacjentów uzyskujących rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 90	Remme 2009	0,93	(0,84; 1,03); p=0,18
Nazwa punktu końcowego	Badanie	WMD	95% CI; p
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi okres obserwacji 1 miesiąc	Krysiak 2008	-1,10	(-2,00; -0,20); p=0,02
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi okres obserwacji 3 miesiące		-1,90	(-2,77; -1,03); p=0,0001
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi okres obserwacji 1 miesiąc		-0,70	(-1,52; 0,00); p=0,09
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi okres obserwacji 3 miesiące		-2,20	(-3,02; -1,38); p=0,00001
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi okres obserwacji 1 miesiąc		-0,80	(-1,60; 0,00); p=0,05
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi okres obserwacji 3 miesiące		-2,10	(-2,88; -1,32); p=0,00001

Peryndopryl w dawce 8 mg/dobę w porównaniu do placebo w populacji pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową powoduje istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia w okresie obserwacji 4,2 lat: zawału serca

zakończonego lub niezakończonego zgonem, zawału serca niezakończonego zgonem, niewydolności serca wymagającej hospitalizacji.

Analizując złożone punkty końcowe, peryndopryl w dawce 8 mg/dobę w porównaniu do placebo okazał się preparatem skuteczniejszym zmniejszając ryzyko wystąpienia:

- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem lub zatrzymania akcji serca z reanimacją zakończoną sukcesem,
- zgonu, zawału serca niezakończonego zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej i zatrzymania akcji serca,
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału serca,
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i niestabilnej dławicy piersiowej.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy zastosowaniem peryndoprylu w dawce 8 mg/dobę a placebo odnośnie takich punktów końcowych jak: ryzyko zgonu, ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, ryzyko zatrzymania akcji serca, ryzyko niestabilnej dławicy piersiowej, ryzyko udaru mózgu, ryzyko rewaskularyzacji w okresie obserwacji wynoszącym 4,2 lat.

Analizując subpopulację pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i współistniejącą cukrzycą wykazano, że zastosowanie peryndoprylu w dawce 8 mg/dobę w porównaniu do placebo nie powoduje istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wystąpienia takich punktów końcowych, jak: ryzyko zgonu; ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych; ryzyko zawału serca zakończonego lub niezakończonego zgonem; ryzyko udaru mózgu; ryzyko wystąpienia niewydolności serca wymagającej hospitalizacji; ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem lub zatrzymania akcji serca z reanimacją zakończoną sukcesem; ryzyko zgonu, zawału serca niezakończonego zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej i zatrzymania akcji serca; ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu; ryzyko zawału serca bez załamka Q w okresie obserwacji wynoszącym 4,2 lat.

Analizując subpopulację pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddanych rewaskularyzacji wykazano, że zastosowanie peryndoprylu w dawce 8 mg/dobę w porównaniu do placebo powoduje istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia: zawału serca zakończonego lub niezakończonego zgonem; zawału serca zakończonego lub niezakończonego zgonem u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddanych rewaskularyzacji bez wcześniejszego zawału serca; zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem lub zatrzymania akcji serca z reanimacją zakończoną sukcesem w okresie obserwacji 4,2 lat.

Źródło: AW-34

Punkt końcowy	Badanie			NNT
	EUROPA	PERSUADE	PUTS	
Główny złożony punkt końcowy: śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udana resuscytacja po ataku serca	RR=0,81 (0,72; 0,91)	RR=0,81 (0,63; 1,05)	-	50
Złożony punkt końcowy: całkowita śmiertelność, zawał serca niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, udana resuscytacja po zatrzymaniu akcji serca	RR=0,87 (0,8; 0,94)	RR=0,85 (0,71; 1,03)	-	50
Złożony punkt końcowy: śmiertelność z powodu sercowo-naczyniowego i zawał serca	RR=0,81 (0,72; 0,91)	RR=0,86 (0,66; 1,12)	-	50
Złożony punkt końcowy: śmiertelność z powodu sercowo-naczyniowego, zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa	RR=0,85 (0,78; 0,93)	-	-	50
Złożony punkt końcowy: zawał serca ze skutkiem śmiertelnym, zawał serca bez zgonu	RR=0,77 (0,66; 0,88)	RR=0,78 (0,56; 1,08)	-	50
Śmiertelność całkowita	RR=0,89 (0,78; 1,02)	RR=0,85 (0,64; 1,14)	-	
Śmiertelność z powodu sercowo-naczyniowego	RR=0,86 (0,72; 1,03)	RR=0,85 (0,59; 1,23)		
Niestabilna choroba wieńcowa	RR=0,93 (0,81; 1,07)	-	-	
Zatrzymanie akcji serca	RR=0,55 (0,20; 1,47)	-	-	
Udar	RR=0,96 (0,73; 1,26)	RR=0,85 (0,46; 1,59)	-	
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji	RR=0,61 (0,45; 0,83)	RR=0,54 (0,28; 1,05)	-	
Rewaskularyzacja	RR=0,96 (0,86; 1,07)	-	-	
Złożony punkt końcowy: śmiertelność z powodu sercowo-naczyniowego, zawał serca, udar	-	RR=0,86 (0,68; 1,09)	-	
Hospitalizacja z powodu choroby naczyń obwodowych	-	-	NS	
Zmiana nasilenia objawów choroby wyrażona jako ilość ataków dławicowych w tygodniu	-	-	MD=-2,10 (-2,46; -1,74)	

Nie wykonano metaanalizy danych z powodu braku wspólnych punktów końcowych pomiędzy włączonymi badaniami.

W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano skuteczność peryndoprylu w dawce 4-8 mg/dzień w terapii chorych na stabilną chorobą niedokrwinną serca w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia:

- złożonego punktu końcowego – zgon z powodu sercowo-naczyniowego, zawał serca, udana resuscytacja po zatrzymaniu akcji serca – do poziomu 81% ryzyka w grupie kontrolnej ($p=0,0003$);
- złożonego punktu końcowego – zgon, zawał serca, niestabilna choroba niedokrwiennej serca, udana resuscytacja po zatrzymaniu akcji serca – do poziomu 87% ryzyka w grupie kontrolnej ($p=0,0006$);
- złożonego punktu końcowego – zgon z powodu sercowo-naczyniowego, zawał serca – do poziomu 81% ryzyka występującego w grupie kontrolnej ($p=0,0004$);
- złożonego punktu końcowego – zgon z powodu sercowo-naczyniowego, zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa – do poziomu 85% ryzyka występującego w grupie kontrolnej ($p=0,0005$);
- złożonego punktu końcowego – zawał serca ze skutkiem śmiertelnym, zawał serca bez zgonu – do poziomu 77% ryzyka u chorych z grupy kontrolnej ($p=0,0002$);

Zastosowanie leczenia peryndoprylem w dawce 4-8 mg/dzień przez 4,2 roku u 50 chorych na stabilną chorobę niedokrwinną serca pozwoliłoby uniknąć każdego z wymienionych wyżej złożonych punktów końcowych.

Zaobserwowano również wpływ terapii peryndoprylem u chorych na stabilną chorobę niedokrwinną serca w redukcji ryzyka wystąpienia konieczności hospitalizacji z powodu niewydolności serca do poziomu 61% ryzyka w grupie kontrolnej ($p=0,002$).

W innym badaniu wykazano, że stosowanie peryndoprylu w dawce 4 mg/dzień u chorych na stabilną chorobę niedokrwinną serca przez okres 6 tygodni pozwala uniknąć średnio 2,1 ataku dławicowego na tydzień ($p<0,5$).

Natomiast w subpopulacji pacjentów ze współtowarzyszącą cukrzycą typu II (badanie PERSUADE) otrzymującą peryndopryl w dawce 4-8mg/dziennie nie zaobserwowano istotnie statystycznych różnic w żadnym z wymienionych punktów końcowych.

Źródło: AW-29

Skuteczność peryndoprylu w porównaniu z enalaprylem

Analiza wykonana przez Centrum HTA obejmuje 1 randomizowane badanie kliniczne, bezpośrednio porównujące peryndopryl w dawce 4 mg/dobę z enalaprylem w dawce 20 mg/dobę w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej. Nie odnaleziono badań, w których stosowano inne dawki obu analizowanych preparatów.

Ponieważ badanie Europa zostało opisane w analizie firmy HealthQuest (tabela powyżej), poniżej przedstawiono jedynie wyniki badania Krysiak 2008.

Uzyskane wyniki opisano w tabeli poniżej

Nazwa punktu końcowego	Czas obserwacji	Badanie	WMD	95% CI; p
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi	1 mies.	Krysiak 2008	-0,60	(-1,62; 0,42); $p=0,25$
	3 mies.		-0,60	(-1,58; 0,38); $p=0,23$
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi	1 mies.		-0,10	(-0,99; 0,79); $p=0,83$
	3 mies.		-1,00	(-1,92; -0,08); $p=0,03$
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi	1 mies.		-0,30	(-1,18; 0,58); $p=0,51$
	3 mies.		-0,90	(-1,78; -0,02); $p=0,05$

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących peryndopryl w dawce 4 mg/dobę a grupą przyjmującą enalapryl w dawce 20 mg/dobę w zmianie poziomu cholesterolu całkowitego oraz glikemii w surowicy krwi (po 1 i 3 miesiącach obserwacji).

Wykazano, że zastosowanie peryndoprylu w dawce 4 mg/dobę w porównaniu do enalaprylu w dawce 20 mg/dobę powoduje istotnie większą różnicę w zmianie poziomu LDL cholesterolu oraz w zmianie poziomu trójglicerydów po 3 miesiącach leczenia.

Nie udało się odnaleźć badań klinicznych, umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie pomiędzy peryndoprylem a ramiprylem, chinaprylem czy lizynoprylem w terapii stabilnej choroby wieńcowej.

Źródło: AW-34

Dowody wtórne przedstawione w analizach podmiotów odpowiedzialnych

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych, autorzy analizy Centrum HTA odnaleźli dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą: Nony P, Boissel J.P, Girard P, i wsp. 1992 i Donnelly R, Manning G, 2007.

Wnioski autorów badań wtórnych włączonych do opracowania przedstawia tabela poniżej.

Zestawienie wniosków z odnalezionych przeglądów systematycznych

Przegląd systematyczny	Liczba włączonych badań (pacjentów)	Cel i Wnioski autorów opracowań
Nony P, Boissel J.P, Girard P, i wsp. 1992	Wybrano 11 randomizowanych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów ACE z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których uczestniczyło łącznie 1 266 pacjentów	<p>Cel: Zbadanie wpływu inhibitorów enzymów konwertujących angiotensynę (inhibitory ACE) na śmiertelność pacjentów z niedokrwinnymi wadami serca oraz wadami serca innego pochodzenia.</p> <p>Wyniki: Autorzy metaanalizy podsumowują, że nie wykazano wyraźnych różnic w ilorazach szans dla dwóch analizowanych podgrup. Pomimo tego autorzy przekonują, że wymagane są dalsze randomizowane badania z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo z inhibitorami ACE, w celu ustalenia dokładnego stosunku korzyści i strat dla pacjentów z wadami serca niewynikającymi z niedokrwienia.</p>
Donnelly R, Manning G, 2007	Zaktualizowana metaanaliza, w której wykorzystano wyniki pacjentów z trwałą chorobą wieńcową, pochodzących z 5 największych prób klinicznych (EUROPA, INVEST, ACTION, PEACE i CAMELOT), Opisane próby kliniczne różniły się głównie wstępnym oszacowaniem ryzyka choroby układu krążenia, zmianami w ciśnieniu tętniczym krwi. Różnice te wymagają dalszego omówienia leżących u ich podłoża mechanizmów oraz interpretacji klinicznej.	<p>Cel: Niniejszy przegląd streszcza oraz porównuje główne wyniki z prowadzonych w ostatnim czasie prób, oraz dostarcza podstaw do dalszej analizy mechanizmów leżących u podłoża działania oraz klinicznej istotności leczenia inhibitorami ACE we wtórnej profilaktyce choroby wieńcowej.</p> <p>Wyniki: Metaanaliza wykazała, że leczenie inhibitorami ACE jest korzystne we wtórnej profilaktyce. Z drugiej strony istnieją spore i jak do tej pory niewyjaśnione różnice w wynikach klinicznych pomiędzy tymi próbami.</p>

Źródło: AW-34

6.2.3.2. Bezpieczeństwo

6.2.3.2.1. Informacje z raportu

Bezpieczeństwo peryndoprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Do oceny profilu bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu w dawce 2-16 mg/dobę w porównaniu do placebo w leczeniu nadciśnienia tętniczego przeprowadzonego przez firmę Centrum HTA włączono jedno randomizowane badanie kliniczne: Chrysant 1993.

W ocenie bezpieczeństwa badania w okresie obserwacji trwającym 16 tygodni analizowano ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych jak: wycofanie z leczenia z powodu niewystarczającej redukcji ciśnienia krwi, ból głowy, astenia, kaszel, zawroty głowy.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych. W tabeli nie przedstawiono danych, dla których częstość występowania zarówno w grupie interwencji jak i komparatora wyniosła 0.

Działanie niepożądane	Peryndopryl w dawce 4 mg/dobę		Placebo		Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami*	RR [CI 95%]	NNH [CI 95%]
	N	n (%)	N	n (%)			
Wycofanie z leczenia z powodu niewystarczającej redukcji ciśnienia krwi	117	8 (6,8)	59	10 (16,9)	0,04	0,40 [0,17; 0,97]	10 [5; 177]^
Ból głowy	117	36 (30,8)	59	18 (30,5)	0,97	1,01 [0,63; 1,62]	-
Astenia	117	19 (16,2)	59	7 (11,9)	0,45	1,37 [0,61; 3,07]	-
Kaszel	117	16 (13,7)	59	2 (3,4)	0,06	4,03 [0,96; 16,96]	-
Zawroty głowy	117	13 (11,1)	59	5 (8,5)	0,59	1,31 [0,49; 3,50]	-

^ NNT

Wykazano, że peryndopryl w dawce 2-16 mg/dobę w porównaniu do placebo, powoduje istotnie mniejsze ryzyko wycofania z leczenia z powodu niewystarczającej redukcji ciśnienia krwi w okresie leczenia wynoszącym 16 tygodni. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka: bólu głowy, astenii, kaszlu i zawrotów głowy w okresie leczenia wynoszącym 16 tygodni.

Źródło: AW-34

Bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z enalaprylem (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z enalaprylem w terapii nadciśnienia tętniczego oceniono w badaniach Alcocer 1995 i Tumanan-Mendoza 2007. W badaniu Alcocer 1995 pacjenci przyjmujący enalapryl statystycznie istotnie częściej przerywali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami przyjmującymi peryndopryl, (8,6% vs 0,0%, OR [95%CI]=0,06[0,00; 0,67]; NNT [95%CI]=12 [6; 25]; p=0,01). Nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości odnotowanych w badaniach innych zdarzeń niepożądanych.

Źródło: AW-27, AW-30, AW-34

Bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z kaptoprylem (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z kaptoprylem w terapii nadciśnienia tętniczego oceniono w analizie przeprowadzonej przez Health Quest na podstawie wyników badania Lees 1989. Nie wykazano znamiennej różnicy między grupami pod względem zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu.

Źródło: AW-30

Bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z trandolaprylem (porównanie bezpośrednie)

W publikacjach z badań klinicznych Matsuda 2003 oraz Vaur 1998 uwzględnionych w analizie przeprowadzonej przez Health Quest nie przedstawiono danych na temat bezpieczeństwa peryndoprylu w porównaniu z trandolaprylem.

Z uwagi na brak oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu Vaur 1998 i Borbie 1997 uwzględnionych w analizie przeprowadzonej przez Centrum HTA, nie dokonano oceny bezpieczeństwa porównywanych preparatów.

Źródło: AW-30, AW-34

Bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z cilazaprylem (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z cilazaprylem w terapii nadciśnienia tętniczego w analizie przeprowadzonej przez Health Quest na podstawie wyników badania Tumanan-Mendoza 2007. Nie wykazano znamiennej różnicy między grupami pod względem występowania biegunki, bólu głowy, kaszlu wywołanego przyjmowaniem inhibitora ACE oraz nudności. Natomiast wykazano mniejsze ryzyko występowania zawrotów głowy (OR=0,19, 95%CI: 0,05; 0,69, p=0,01), oraz zmęczenia (OR=0,13, 95%CI: 0,01; 1,04, p=0,05) podczas przyjmowania peryndoprylu w porównaniu z przyjmowaniem cilazaprylu.

Źródło: AW-30

Bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z amilorydem w połączeniu z hydrochlorotiazylem (porównanie pośrednie)

Bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z amilorydem w połączeniu z hydrochlorotiazylem w terapii nadciśnienia tętniczego oceniono w dwóch badaniach (Andrejak 1991, Kool 1995) włączonych do analizy przeprowadzonej przez Instytut Arcana. Wykazano mniejsze ryzyko występowania skurczu mięśni stwierdzonego przez lekarza w trakcie wizyty kontrolnej (OR (95%CI)= 0,12 (0,00; 0,91), podczas przyjmowania peryndoprylu w porównaniu z przyjmowaniem amilorydu w połączeniu z hydrochlorotiazylem.

Źródło: AW-27

Bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z lizynoprylem (porównanie pośrednie)

Nie dokonano oceny bezpieczeństwa porównywanych preparatów ze względu na pobieżne potraktowanie profilu bezpieczeństwa oraz brak wspólnych punktów końcowych w badaniach Chrysant 1993 i Gomez 1989. W badaniu Chrysant 1993 analizowano wystąpienie takich działań niepożądanych po zastosowaniu peryndoprylu w zwiększającej się dawce 4-16 mg/dobę jak: ból głowy, astenia, kaszel, zawroty głowy oraz wykluczenia z badania z powodu niewystarczającej redukcji ciśnienia krwi. Wyniki podano dla okresu badania wynoszącego 16 tygodni. W badaniu Gomez 1989 analizowano wystąpienie działań niepożądanych o charakterze klinicznym oraz o charakterze laboratoryjnym.

Źródło: AW-34

Bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z ramiprylem (porównanie pośrednie)

Porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator enalapryl przeprowadzone w analizie firmy Health Quest wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia bólu głowy (OR=0,11, 95%CI: 0,02; 0,57), osłabienia (OR=0,31; 95%CI: 0,09; 0,98) i zawrotów głowy (OR=0,16, 95%CI: 0,03; 0,89) podczas przyjmowania peryndoprylu w porównaniu z przyjmowaniem ramiprylu. Nie wykazano natomiast znamienych różnic między peryndoprylem i ramiprylem pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Porównanie przeprowadzono na podstawie danych z 2 badań klinicznych peryndoprylu (Alcocer 1995, Tumanan-Mendoza 2007) i 3 badań klinicznych ramiprylu (Ruddy 1993, Yasky 1996, Zabłudowski 1988).

Źródło: AW-30

W analizie przeprowadzonej przez firmę Centrum HTA nie dokonano oceny bezpieczeństwa porównywanych preparatów argumentując to faktem, iż brak jest wspólnych punktów końcowych oraz pobieżne potraktowanie profilu bezpieczeństwa w badaniach Chrysant 1993 oraz Villamil 1987,.

Źródło: AW-34

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa perynodoprylu.

Zdarzenie niepożądane	Perynopryl vs enalapryl OR (95%CI)	Perynopryl vs kaptopryl OR (95%CI)	Perynopryl vs cilazapryl OR (95%CI)	Peryndopryl vs amiloryd+ hydrochlorotiazyd** OR (95%CI)
Ból brzucha	1,01 (0,14; 7,37)	-	-	
Ból głowy	0,46 (0,21; 1,02) *	0,66 (0,27; 1,65)	0,52 (0,15; 1,87)	1,37 (0,22; 9,62)
Ból pleców	2,05 (0,18; 23,08)	-	-	
Ból stawowy	3,12 (0,32; 30,62)	-	-	
Ból w klatce piersiowej	0,67 (0,11; 4,10)	-	-	
Duszność	1,01 (0,14; 7,37)	-	-	
Dzwonienie w uszach	0,14 (0,01; 2,74)	-	-	
Kaszel	0,57 (0,29; 1,10) *	0,31 (0,08; 1,20)	0,42 (0,17; 1,04)	0,14 (0,00; 6,90)
Kołatanie serca	0,50 (0,04; 5,63)	-	-	
Nudności	0,11 (0,01; 2,02)	-	0,32 (0,01; 7,87)	
Oslabienie	0,33 (0,03; 3,23)	2,74 (0,82; 9,13)	-	1,28 (0,26; 6,71)
Przerwanie leczenie ogółem	0,58 (0,16; 1,86)	-	-	-
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	0,06 (0,00; 0,67)	0,11 (0,01; 2,02)	-	1,28 (0,26; 6,71)
Zaburzenia snu i nastroju	0,50 (0,04; 5,63)	1,73 (0,40; 7,49)	-	2,08 (0,29; 23,47)
Zawroty głowy	0,83 (0,30; 2,30) *	2,43 (0,94; 6,32)	0,19 (0,05; 0,69)	0,5 (0,01; 9,82)
Zmęczenie	0,56 (0,05; 6,26)	-	0,13 (0,01; 1,04)	
Objawy skórne	-	0,33 (0,03; 3,23)	-	
Skurcze mięśni	-	6,47 (0,76; 55,02)	-	0,13 (0,01; 1,30)
Świąd	-	2,05 (0,18; 23,06)	-	
Upośledzenie smaku	-	3,11 (0,32; 30,57)	-	1,01 (0,01; 80,42)
Wysypka skórna oraz świąd skóry	-	0,33 (0,01; 8,30)	-	7,67 (0,79; 74,75)
Biegunka	-	-	0,32 (0,01; 7,87)	
Zaburzenia seksualne				0,14 (0,01; 2,18)

* Wynik metaanalizy dwóch badań. ** Działania niepożądane zgłaszane spontanicznie. Źródło: AW-27, AW-30, AW-34

Poszerzona analiza bezpieczeństwa peryndoprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Do analizy wykonanej przez Instytut Arcana włączono dane pochodzące z badań RCT, postmarketingowych oraz obserwacyjnych, które oceniały bezpieczeństwo peryndoprylu w szczególności pod kątem incydentów sercowo-naczyniowych: ASCOT BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm), PUTS (The Perindopril Therapeutic Safety Study), Speirs 1998, Ogilvie 2008, Neutel 2004, Julius 2004, Suraniti 1993, Tumanan-Mendoza 2007, Overlack 1994, Guo 2004, Na potrzeby wspomnianego opracowania firma KRKA Polska dostarczyła również opracowane wyniki z aktualnego okresowego rejestru działań niepożądanych PSUR obejmującego okres od 01.08.2008 –31.07.2009.

Badanie ASCOT- BPLA

Celem badania ASCOT-BPLA było bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej amlodypiny w skojarzeniu z peryndoprylem z atenololem w skojarzeniu z bendroflumetiazydem w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Eksperyment ASCOT-BPLA stanowi wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne typu open label włączające 19 237 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z współistniejącymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej. Pacjenci włączeni do badania zostali losowo przedzieleni do 2 grup terapeutycznych otrzymujących: amlodypinę w skojarzeniu z peryndoprylem (N=9639) oraz atenolol w połączeniu z bendroflumetiazydem (N=9616).

Eksperyment zakończono przed zaplanowanym terminem po 5,5 obserwacji rocznej, ze względu na większą śmiertelność w grupie atenololu w skojarzeniu z bendroflumetiazydem. Wśród kryteriów włączenia uwzględniono występowanie przynajmniej 3 z następujących czynników ryzyka: przerost lewej komory serca (na podstawie EKG lub echokardiogramu), inne nieprawidłowości w EKG, cukrzyca typu 2, choroba tętnic obwodowych, udar niedokrwieny lub przemijające niedokrwienie mózgu w wywiadzie, płeć męska, wiek \geq 55 lat, mikroalbuminuria lub białkomocz, palenie tytoniu, stosunek stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia cholesterolu HD w surowicy \geq 6, przedwczesna choroba wieńcowa stwierdzona w wywiadzie rodzinnym.

Szansa wystąpienia następujących punktów końcowych: incydenty wieńcowe ogółem, incydenty sercowo-naczyniowe ogółem, zgony z jakiegokolwiek przyczyny, zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu (niezakończony i zakończony zgonem), niestabilna dławica piersiowa, choroba obwodowa tętnic, rozwój cukrzycy oraz rozwój niewydolności nerek była znamienne statystycznie mniejsze w grupie amlodypiny w skojarzeniu z peryndoprylem niż w ramieniu atenololu w skojarzeniu z bendroflumetiazydem. Na podstawie wysokiej górnej granicy przedziału ufności dla parametru NNT dla większości analizowanych punktów końcowych autorzy analizy wnioskowali o braku istotności klinicznej uzyskanych wyników. Ponadto w badaniu wykazano istotnie większą szansę wystąpienia kaszlu, obrzęków oraz vertigo w grupie amlodypiny w skojarzeniu z peryndoprylem oraz istotnie mniejszą szansę wystąpienia bradykardii, bólu w klatce piersiowej, biegunki, zawrotów głowy, duszności, zaburzeń erekcji, zmęczenia, letargów, obwodowych obrzęków oraz marznięć kończyn w tej grupie w porównaniu do grupy atenololu w skojarzeniu z bendroflumetiazydem.

Badanie PUTS

W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu *The Perindopril Therapeutic Safety Study* (PUTS) oceniono efektywność kliniczną peryndoprylu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobami współistniejącymi. Jako jedno z kryteriów włączenia uwzględniono w badaniu występowanie chorób współistniejących: hiperlipidemia, cukrzyca typu II, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca, miażdżyca naczyń obwodowych, nefropatia z proteinurią, przewlekła obturacyjna choroba płuc. Pacjentów zrandomizowano do dwóch grup: otrzymującej peryndopryl (N=142) oraz placebo (N=134). Okres leczenia w badaniu wynosił 6 tygodni. W grupie otrzymującej peryndopryl odnotowano w trakcie 6 tyg. terapii 5 przypadków rezygnacji z badania, natomiast w grupie otrzymującej placebo 2 przypadki. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego ze spontanicznie zgłaszanych przez pacjentów działań niepożądanych.

Badanie Overlack 1994

W publikacji Overlack 1994 przedstawiono wyniki wielośrodkowej, randomizowanej, podwójnie zaślepionej próby klinicznej porównującej działanie peryndoprylu z placebo. Liczba pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła 490, a czas trwania próby 6 tygodni. Wszyscy pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej peryndopryl (N=253) lub grupy, której podawano placebo (N=237). Okres leczenia w badaniu wynosił 6 tygodni. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego ze spontanicznie zgłaszanych przez pacjentów działań niepożądanych.

Badanie Tumanan- Mendoza 2007

Wyniki badania zostały przedstawione we wcześniejszej części raportu poświęconej porównaniom bezpieczeństwa peryndoprylu z poszczególnymi lekami.

Badanie Speirs 1998

Postmarketingowe badanie peryndoprylu, w którym wzięło udział 47 351 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a czas trwania próby wyniósł 12 miesięcy.

Najczęstszym powodem utraty pacjentów z badania było wystąpienie działań niepożądanych (5,0%). Autorzy publikacji analizowali następujące punkty końcowe: występowanie działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie takich jak: kaszel, niedociśnienie (hipotensja), wysypki skórne, zaburzenia funkcji nerek, reakcje alergiczne, reakcje hematologiczne oraz zgony.

Kaszel stanowił przyczynę dyskontynuacji badania przez 1522 pacjentów (3,2%). Kolejno pod względem częstości występowania odnotowano hipotensję jako powód rezygnacji z badania, która wystąpiła u 74 pacjentów. Kolejnych 116 pacjentów wycofano z badania na skutek występowania zawrotów głowy, co może mieć związek z hipotensją. W badaniu opisano również 48 przypadków zawału serca, w tym 26 śmiertelnych. Stwierdzono związek niedociśnienia z 1 przypadkiem zawału, nie zakończonym zgonem. U 87 pacjentów powodem dyskontynuacji leczenia było pojawienie się wysypek skórnych. Zaburzenia funkcji nerek były powodem wycofania z badania 80 pacjentów. Stwierdzono wzrost występowania tego działania niepożądanego wraz z wiekiem. Najczęściej zaburzenia funkcji nerek pojawiały się u mężczyzn powyżej 80 roku życia (1,3%), natomiast u pacjentów poniżej 50 r.ż. w ogóle nie wystąpiły. W trakcie trwania badania zaburzenia funkcji nerek nie były powodem żadnego ze zgonów. U 9 pacjentów stwierdzono reakcje alergiczne na peryndopryl. Obrzęk naczynioruchowy oraz ciężkie reakcje alergiczne były powodem dyskontynuacji leczenia u 2 mężczyzn i 1 kobiety. Hematologiczne działania niepożądane pojawiły się u 5 pacjentów, z czego 4 przypadki były na tyle poważne, że skutkowały dyskontynuacją leczenia. Wśród pojawiających się hematologicznych działań niepożądanych można wymienić trombocytopenię oraz umiarkowaną pancytopenię. Żadne z nich nie skutkowało zgonem. Podczas trwania badania zanotowano 186 przypadków zgonów (0,4%). Kolejne 4 przypadki zostały zidentyfikowane przy analizie danych medycznych z badania. 97 zgonów było skorelowanych z chorobami sercowo-naczyniowymi, 42 z neoplazją, 17 z urazami, a pozostałe 34 spowodowane innymi czynnikami. 27 zgonów spowodowanych było zawałem mięśnia sercowego, 19 u mężczyzn (średnia wieku 67,7 lat, przedział 52-89) i 8 u kobiet (średnia wieku 74,8 lat, przedział 58-85). 16 ze zgonów ogółem stwierdzono u pacjentów poniżej 60 roku życia.

Badanie Ogilvie 2008

Wieloośrodkowe badanie typu *open-label*. Liczba pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła 2220, a czas trwania próby wyniósł 12 miesięcy. Peryndopryl, w dawce 4mg – 8 mg, podawano raz dziennie przez 10 tygodniowy okres leczenia.

Do badania włączono pacjentów powyżej 18 roku życia z umiarkowanym lub średnim nadciśnieniem i współwystępowaniem, co najmniej jednego z następujących sercowo-naczyniowych czynników ryzyka: wiek (kobiety >65 roku życia, mężczyźni >55 roku życia), palnie tytoniu, cukrzyca, stosunek wartości cholesterolu całkowitego (TC) do wartości lipoprotein niskiej gęstości (LDL-C) ≥ 6 , mikroalbuminuria, proteinuria, LV hyperotropia, choroby naczyń obwodowych, obecność schorzeń sercowo-naczyniowych w indywidualnej historii choroby.

Kaszel był najczęstszym ze spotykanych działań niepożądanych i wystąpił u 4,8% pacjentów. Kolejno pod względem częstości występowania opisano zawroty głowy i bóle głowy pojawiające się u 1,1% pacjentów. Całkowity odsetek 7,5% pacjentów musiał przerwać leczenie z powodu pojawienia się działań niepożądanych, w tym za 3,4% odpowiedzialny był kaszel. 78,6% pacjentów przyjęło cały cykl leczenia, a 10,2% ominęło jedynie jedną dawkę. Zaobserwowano jeden przypadek obrzęku naczynioruchowego (0,1%).

Badanie Neutel 2004

W badaniu oceniono występowanie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem peryndoprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W badaniu przydzielono pacjentów do dwóch grup terapeutycznych: I grupa: pacjenci ≥ 65 r.ż. (N=3010) oraz II grupa: pacjenci <65 r.ż. (N=7332). Początkowo, wszyscy pacjenci otrzymywali w warunkach otwartej próby 4 mg peryndoprylu przez okres 6 tyg., a następnie dawka była utrzymywana na tym samym poziomie (grupa I) lub zwiększana do 8 mg.

Najczęściej odnotowywanymi w ciągu 12 tygodni leczenia działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, kaszel oraz ból głowy. Ponadto, zaobserwowano, iż wraz z wiekiem nieznacznie wzrastał odsetek działań niepożądanych. Łącznie 79% pacjentów ukończyło badanie, zarówno w grupie ≥ 65 r.ż. jak i <65 r.ż.

Głównymi powodami utraty pacjentów z grupy I i II były odpowiednio: działania niepożądane (11,4% i 8%), utrata z okresu obserwacji: (2,6% i 4,8%), decyzja badaczy (1,2% i 1,4%), naruszenie protokołu badania (1,2% i 1,5%), wycofanie zgody na udział w badaniu (0,8% i 0,5%), za pozwoleniem sponsora badania (0,07% i 0,05%) oraz z powodu innych przyczyn (3,8% i 4,5%).

Badanie Julius 2004

W badaniu oceniono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych peryndoprylem przez 12 tygodni w praktyce klinicznej. Badaniem objęto 13 220 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którym przez pierwsze 6 tygodni podawano peryndopryl w dawce 4 mg/d., a następnie zwiększano jego dawkę do 8 mg/d. w zależności od odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi). Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wynosił 22,9%. Najczęściej odnotowywano kaszel (8,1%), natomiast najmniej incydentów obrzęków (1,1%). Procent pacjentów, którzy zrezygnowali z powodu działań niepożądanych wynosił 10,4%, kaszel (4,1%), ból głowy oraz zawroty głowy (1,2%) były najczęstszymi przyczynami dyskontynuacji udziału w badaniu. Podczas trwania leczenia odnotowano 11 przypadków zgonów, gdzie wśród głównych przyczyn zaliczono zawał serca (2 przypadki), miażdżycowe i nadciśnieniowe uszkodzenie serca (2 przypadki), zatrzymanie serca (1 przypadek), krwotok podpajęczynówkowy (1 przypadek), zatorowość płucna (2 przypadki), oraz innych powodów niż kardiologicznych (3 przypadki).

Badanie Suraniti 1993

W badaniu oceniono efektywność kliniczną peryndoprylu u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w praktyce klinicznej. Do badania włączono 2927 chorych powyżej 70 roku życia, którym podawano peryndopryl przez okres 6 msc. Początkowa dawka analizowanego leku wynosiła od 2 do 4 mg/d. W przypadku, gdy DBP > 90 mm Hg dawka leku była zwiększana podwójnie lub podawano diuretyk. Z badania wynika, iż najczęściej rejestrowano kaszel (8,9%), zaburzenia układu trawiennego (2,4%), zawroty głowy (2,2%) oraz astenia (2,0%). Należy zaznaczyć, iż częstość odnotowanych działań niepożądanych w trakcie 6 msc. leczenia peryndoprylem była niska. Łącznie z badania utracono 252 pacjentów (8,6%). Najczęstszą przyczyną rezygnacji z leczenia peryndoprylem były wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem (6,1%). Nieco rzadsze przypadki utraty pacjentów dotyczyły wygody osobistej pacjenta (1,0%), braku skuteczności leczenia (0,5%), nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, utraty z okresu obserwacji oraz z nieznanymi przyczynami (0,2%). W trakcie badania odnotowano 12 przypadków zgonów (0,4%), które nie były związane z zastosowanym leczeniem.

Badanie Guo 2004

Przedmiotem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu w rutynowej praktyce klinicznej. Uczestników przydzielono do dwóch grup: Grupa I – pacjenci z brakiem odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego związanego z wcześniejszym leczeniem przeciwnadciśnieniowym (N=3159), Grupa II - pacjenci nowo zdiagnozowani oraz pacjenci, którzy nie tolerowali wcześniejszej terapii antyhipotensyjnej (N=7266). Wszystkim pacjentom włączonym do badania podawano peryndopryl w dawce 4 mg/d. przez okres 6 tygodni. Po tym okresie lekarze prowadzący pacjentów oceniali odpowiedź na leczenie (pomiar ciśnienia tętniczego). W przypadku, gdy była niewystarczająca zwiększano dawkę leku. Łącznie z obu grup utracono 2151 chorych w okresie trwania badania, w tym w grupie I 689 pacjentów oraz 1462 w grupie II. Najczęstszą przyczyną utraty pacjentów z badania było wystąpienie działań niepożądanych. Łącznie w grupie I odnotowano 87 przypadków działań niepożądanych (25,4%), natomiast w grupie II 174 incydenty. Najczęściej występującymi działaniami niepożdanymi zarówno w grupie I jak i w II był kaszel (odpowiednio 8,5% i 0,4%) oraz (7,9% i 0,3%) obrzęk naczynioruchowy.

PSUR

W analizowanym okresie (01.08.2008 – 31.07.2009) firma KRKA otrzymała 30 zgłoszeń przypadków działań niepożądanych, z czego 29 można zakwalifikować, jako poważne. 4 z działań niepożądanych były bezpośrednio związane z działaniem preparatu Prenessa, 3 ujęte w karcie charakterystyki leku, 1 nie ujęte w karcie charakterystyki leku (*listed/unlisted*). Łącznie odnotowano 3 przypadki poważnych działań niepożądanych (w tym 2 przypadki działań niepożądanych ujętych w karcie charakterystyki leku oraz 1 przypadek ujęty z poza charakterystyki leku) oraz 89 przypadków działań niepożądanych zdefiniowanych, jako inne niż poważne (*non-serious*). Największy odsetek działań niepożądanych dotyczył zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń skórnych oraz związanych z tkanką łączną, zaburzeń ogólnoustrojowych oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

Na podstawie udostępnionego Okresowego Raportu Bezpieczeństwa autorzy analizy stwierdzili, że częstość występowania oraz charakter i natężenie zgłoszonych zdarzeń w porównaniu do danych zawartych we wcześniejszych raportach nie przedstawiają nowego sygnału dotyczącego stosowania produktu leczniczego

o nazwie Prenessa. Ponadto, nie zostały zidentyfikowane żadne nowe trendy ani czynniki ryzyka, które zmieniałyby ogólny profil korzyści/ryzyka oraz nie odnotowano żadnych nowych kwestii z zakresu bezpieczeństwa, które należałoby włączyć do arkusza CCDS (ang. *Company Core ata Sheet*).

Źródło: AW-27

Bezpieczeństwo peryndoprylu w leczeniu choroby niedokrwiennej serca

W publikacjach z badania EUROPA (Fox 2003, Daly 2005) i PUTS (Overlack 1994) nie zamieszczono danych liczbowych dotyczących występowania działań niepożądanych u chorych na stabilną chorobę niedokrwinną serca pojawiających się w wyniku zastosowania leczenia peryndoprylem. O bezpieczeństwie stosowania peryndoprylu częściowo może świadczyć opis przyczyn wykluczenia i liczebności pacjentów wycofanych z badania z uwagi na wystąpienie działań niepożądanych. Taki opis został zamieszczony w publikacji Fox 2003 (badanie EUROPA). Przyczynami wycofania w tym badaniu była m.in. nietolerancja stosowanego leczenia oraz takie działania niepożądane, jak: kaszel, niedociśnienie, niewydolność nerek. Dane liczbowe zamieszczono w tabeli.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa peryndoprylu.

Badanie	Powód wykluczenia z badania	Peryndopryl (%)	Placebo (%)	RR (95%CI)
EUROPA (Fox 2003)	Kaszel	2,7	0,5	5,06 (3,47; 7,38)
	Niedociśnienie tętnicze	1,0	0,3	3,53 (2,06; 6,04)
	Niewydolność nerek	0,3	0,3	1,25 (0,65; 2,41)
	Nietolerancja	2,4	1,3	1,80 (1,37; 2,36)

Odsetek pacjentów wycofanych z powodu kaszlu, niedociśnienia lub nietolerancji otrzymywanego leczenia w grupie otrzymujących placebo był istotnie statystycznie niższy niż w grupie otrzymujących peryndopryl (dla kaszlu $p < 0,0001$, dla niedociśnienia $p < 0,0001$, dla nietolerancji leczenia $p < 0,0001$). Stosowanie peryndoprylu nie wpływało natomiast na ryzyko wycofania pacjenta z badania w wyniku wystąpienia niewydolności nerek ($p = 0,51$).

Nie zostały wyszczególnione przyczyny i odsetki pacjentów wycofanych z badania w publikacji dotyczącej podgrupy chorych z cukrzycą, występującej w badaniu EUROPA (badanie PERSUADE – publikacja Daly 2005). Brakuje również takich danych dla podgrupy chorych na stabilną chorobę niedokrwinną serca w publikacji Overlack 1994 z badania PUTS.

Źródło: AW-29, AW-34

W analizie przeprowadzonej przez Centrum HTA do oceny profilu bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu w dawce 4 mg/dobę w porównaniu do enalaprylu w dawce 20 mg/dobę w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne Krysiak 2008.

W ocenie bezpieczeństwa badania analizowano ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych jak wycofanie z leczenia z powodu zaostrzenia choroby wieńcowej i wycofanie z badania z powodu kaszlu.

Dodatkowo analizowano również średnią zmianę względem wartości początkowej takich parametrów, jak: poziom cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL, trójglicerydów oraz glikemii w surowicy krwi.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych. W tabeli nie przedstawiono danych, dla których częstość występowania zarówno w grupie interwencji jak i komparatora wyniosła 0.

Działanie niepożądane	Peryndopryl w dawce 4 mg/dobę		Enalapryl w dawce 20 mg/dobę		Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami*	RR [CI 95%]
	N	n (%)	N	n (%)		
Wycofanie z leczenia z powodu zaostrzenia choroby wieńcowej	30	1 (3,3)	30	2 (6,7)	0,56	0,50 [0,05; 5,22]
Wycofanie z leczenia z powodu kaszlu	30	2 (6,7)	30	1 (3,3)	0,56	2,00 [0,19; 20,9]

W zakresie profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących peryndopryl w dawce 4 mg/dobę a enalapryl w dawce 20 mg/dobę, w częstości występowania takich działań niepożądanych, jak wycofanie z leczenia z powodu zaostrzenia choroby wieńcowej i wycofanie z leczenia z powodu kaszlu.

Źródło: AW-34

6.2.3.2.2. *Inne odnalezione informacje*

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Vidotin

Działania niepożądane:

Podczas stosowania peryndoprylu obserwowano następujące działania niepożądane z przedstawioną poniżej częstością występowania: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko zgłaszano zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, małopłytkowość, leukopenię/neutropenię i przypadki agranulocytozy lub pancytopenii. U pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH zgłaszano bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub zaburzenia snu.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia odśrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje. Bardzo rzadko: splątanie.

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: szумы uszne.

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie tętnicze oraz objawy związane z niedociśnieniem tętniczym. Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, zawał serca mięśniowego i udar, prawdopodobnie wtórnie do nasilonego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel, duszność, niezbyt często: skurcz oskrzeli. Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc, nieżyt błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcie. Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, świąd. Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i/lub krtani, pokrzywka. Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: kurcze mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: niewydolność nerek. Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: impotencja.

Zaburzenia ogólne

Często: osłabienie. Niezbyt często: nadmierne pocenie.

Źródło: AW-37

6.3. Analiza ekonomiczna

W celu określenia efektywności ekonomicznej peryndoprylu oceniono:

- Analizę ekonomiczną „Peryndopryl w nadciśnieniu tętniczym: analiza ekonomiczna” wykonaną przez [redacted] z firmy Health Quest w styczniu 2011 r. na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego firmy Servier Polska Sp. z o.o.
- Analizę ekonomiczną „Peryndopryl (preparat Prenessa) w leczeniu nadciśnienia tętniczego- analiza ekonomiczna” wykonaną przez [redacted] z firmy Instytut Arcana w 2010 r. na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego KRKA Polska Sp. z o.o.
- Analizę ekonomiczną „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego dla stosowania peryndoprylu (Vidotin®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej w warunkach polskich”; [redacted]; z firmy Centrum HTA, Kraków 2010, na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego firmy Gedeon Richter Sp. z o.o.
- Redekop et al.: Costs and effects of secondary prevention with perindopril in stable coronary heart disease in Poland: an analysis of the EUROPA study including 1251 Polish patients. Pharmacoeconomics. 2008.
- Peryndopryl (Prestarium®) w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca: analiza ekonomiczna; [redacted] HealthQuest. Komentarz do artykułu Redekop 2008.

Celem raportu było:

Analiza Health Quest	Analiza Instytut Arcana	Analiza Centrum HTA
Nadciśnienie Tętnicze		
ocena kosztów stosowania peryndoprylu Prestarium w leczeniu nadciśnienia tętniczego w porównaniu z innymi inhibitorami konwertazy angiotensyny: enalaprylem, kaptoprylem, trandolaprylem cilazaprylem i ramiprylem.	ocena opłacalności terapii peryndoprylem w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym. Efektywność kosztów peryndoprylu w porównaniu z enalaprylem oraz amilorydem w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem oceniono metodą analizy minimalizacji kosztów.	ocena zasadności ekonomicznej stosowania peryndoprylu (Vidotin®) przy założeniu finansowania jego stosowania ze środków publicznych w ramach podstawowej Listy leków refundowanych (kategoria refundacyjna z odpłatnością ryczałtową pacjenta do wysokości ustalonego limitu) w odniesieniu do stosowania: chinaprylu, enalaprylu, lizynoprylu, ramiprylu, trandolaprylu, generycznych odpowiedników peryndoprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego w warunkach polskich
Choroba niedokrwienna serca		
W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono artykuł: Redekop et al.: Costs and effects of secondary prevention with perindopril in stable coronary heart disease in Poland: an analysis of the EUROPA study including 1251 Polish patients. Pharmacoeconomics. 2008 wraz z komentarzem opracowanym przez firmę HealthQuest.		ocena zasadności ekonomicznej stosowania peryndoprylu (Vidotin®) przy założeniu finansowania jego stosowania ze środków publicznych w ramach podstawowej Listy leków refundowanych (kategoria refundacyjna z odpłatnością ryczałtową pacjenta do wysokości ustalonego limitu) w odniesieniu do stosowania: enalaprylu, lizynoprylu, ramiprylu, generycznych odpowiedników peryndoprylu w terapii stabilnej choroby wieńcowej w

		warunkach polskich
--	--	--------------------

Źródło: AW-28, AW-32, AW-36, AW- 56, AW-57

6.3.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Metodyka	Analiza Health Quest dla NT	Analiza Health Quest dla ChNS	Analiza Instytut Arcana	Analiza Centrum HTA
Perspektywa	płatnika publicznego tj. NFZ	NFZ i pacjent	Wspólna (NFZ+pacjent)	Płatnika publicznego tj. NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ+pacjent
Horyzont czasowy	1 rok	dożywotni	10 lat	1 rok
Komparator	enalapryl, kaptopryl, trandolapryl, cilazapryl i ramipryl	placebo	enalapryl, amilorid w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem	chinapryl, enalapryl, lizynopryl, ramipryl, trandolapryl, generyczne odpowiedniki peryndoprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz enalapryl, lizynopryl, ramipryl, generyczne odpowiedniki peryndoprylu w terapii stabilnej choroby wieńcowej
Rodzaj analizy	Analiza minimalizacji kosztów	Analiza efektywności kosztów	Analiza minimalizacji kosztów (z modelem Markowa)	Analiza minimalizacji kosztów

Źródło: AW-28, AW-32, AW-36

Analiza Health Quest dla nadciśnienia tętniczego

Autorzy przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę Health Quest uznali, iż w przypadku znacznej większości ocenianych w badaniach klinicznych punktów końcowych, nie wykazano istotnych statystycznie różnic zarówno w skuteczności jak i bezpieczeństwie peryndoprylu względem interwencji porównawczych. Odnotowane istotne statystycznie różnice między terapiami w odniesieniu do redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz zdarzeń niepożądanych wykazano na podstawie pojedynczych badań z udziałem małej liczby pacjentów.

Uznając zatem porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo peryndoprylu względem enalaprylu, kaptoprylu, trandolaprylu, cilazaprylu i ramiprylu, w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Długość badań klinicznych włączonych do przeglądu była zróżnicowana i wynosiła od 4 do 12 tyg. W analizie przyjęto horyzont czasowy 12 tyg., natomiast wyniki ekstrapolowano na arbitralnie wybrany okres 1 roku.

Peryndopryl jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych chorym po wniesieniu opłaty ryczałtowej do wysokości ustalonego limitu.

Źródło: AW-32

Analiza Health Quest dla choroby niedokrwiennej serca

W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono artykuł: Redekop et al.: Costs and effects of secondary prevention with perindopril in stable coronary heart disease in Poland: an analysis of the EUROPA study including 1251 Polish patients. *Pharmacoeconomics*. 2008 wraz z komentarzem opracowanym przez firmę HealthQuest.

Autorzy komentarza do analizy powołując się na wytyczne AOTM tj. możliwość przeprowadzenia analizy ekonomicznej w oparciu o dostępną, wiarygodną analizę ekonomiczną badającą rozważany problem decyzyjny, wykorzystali analizę farmakoeconomiczną dotyczącą polskich realiów i omawianego problemu tj. terapii peryndoprylem u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca.

Analiza Redekopa 2008 opiera się na wynikach klinicznych badania EUROPA oraz zużyciu zasobów wśród polskich uczestników ww. badania.

Populacja: Oszacowanie zużycia zasobów zostało oparte na danych polskich pacjentów z chorobą niedokrwinną serca z badania EUROPA (n=1251), podczas gdy oszacowanie skuteczności na całej populacji badania EUROPA. Wielkość populacji z Polski była zbyt mała, aby stwierdzić istnienie statystycznie istotnych różnic w skuteczności pomiędzy badanymi grupami.

Polscy pacjenci, w porównaniu do populacji ogólnej badania EUROPA:

- byli młodsi (średnio 56 lat vs. 60 lat),
- kobiety stanowiły mniejszy odsetek (13% vs 15%),
- częściej mieli zawał serca w wywiadzie,
- rzadziej mieli wywiad wcześniejszego PCI lub CABG.

Oceniane efekty zdrowotne: oczekiwana długość życia, od momentu rozpoczęcia badania, do zgonu.

Zakładano, że perindopryl nie będzie miał wpływu na przeżycie, w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy badania EUROPA, czyli powyżej 4,2 roku.

Perspektywa analizy: Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent

Horyzont czasowy: dożywni

Uwzględnione koszty: bezpośrednie koszty medyczne: koszty hospitalizacji, procedur kardiologicznych (PTCA, CABG), perindoprylu, koszty innych leków kardiologicznych (te ostatnie tylko w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości)

Technika analityczna: analiza efektywności kosztów

Źródła danych kosztowych:

Dane o zużyciu zasobów były zbierane prospektywnie, w trakcie badania EUROPA.

Koszty jednostkowe zaczerpnięto z:

- standardowej listy kosztów medycznych opracowanej na podstawie danych z 2003 roku, z 11 kas chorych obejmujących 55% ubezpieczonych w Polsce (),
- katalogu świadczeń szpitalnych NFZ z 2004 roku (koszty procedur kardiologicznych - PTCA, CABG),
- badania (koszt 30-dniowej terapii; 93% pacjentów w badaniu EUROPA stosowało dawkę 8 mg, 7% dawkę 4 mg).

Dyskontowanie: stopy dyskontowe, odpowiednio dla kosztów i efektów zdrowotnych:

Źródło: AW-56, AW-57

Analiza Instytutu Arcana

W analizie ekonomicznej przeprowadzonej przez Instytut Arcana wybór techniki minimalizacji kosztów, autorzy uzasadnili faktem, iż w badaniach klinicznych oceniających zarówno skuteczność peryndoprylu w porównaniu z enalaprylem, jak i w porównaniu z amilorydem w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic ryzyka wystąpienia ocenianych punktów końcowych w analizie efektywności klinicznej przeprowadzonej uprzednio przez autorów.

W celu oszacowania kosztów stosowania peryndoprylu (preparat Prenessa) w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym w Polsce, posłużono się skonstruowanym (w programie *TreeAge Pro 2009*) modelem symulacji indywidualnej. Długość cyklu w modelu wynosi jeden rok.

W opracowanym modelu wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej w zakresie prawdopodobieństwa zgonu pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach, a także wartość skurczowego ciśnienia krwi i obniżenie tej wartości w stosunku do poziomu wyjściowego (przed rozpoczęciem terapii testowanym lekiem) jako czynnik prognostyczny wystąpienia choroby wieńcowej

i udaru mózgu w analizie podstawowej. Ze względu na brak istotnie statystycznych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy porównywanymi strategiami leczenia do modelu wprowadzono średnie wartości ciśnienia rozkurczowego krwi jednakowe dla porównywanych interwencji.

W modelu uwzględniono 7 najistotniejszych z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stanów, w których może znaleźć się pacjent:

- **Nadciśnienie tętnicze, brak powikłań** – stan wyjściowy w modelu dla każdego pacjenta w analizowanej kohorcie. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia objawów choroby wieńcowej lub udaru mózgu określone są w każdej próbie (symulacji) dla indywidualnego pacjenta, w zależności od losowanej wartości ciśnienia skurczowego (określonej rozkładem wartości ciśnienia krwi obserwowanych w badaniach klinicznych włączonych do uprzednio przeprowadzonej przez Instytut Arcana analizy efektywności klinicznej oraz określonej losowo (na podstawie wprowadzonych rozkładów płci, wieku, itp.) charakterystyki pod względem pozostałych czynników ryzyka. W każdym rocznym cyklu pacjent ma możliwość przejścia do stanów: „choroba wieńcowa –pierwszy epizod”, „udar – pierwszy epizod”, „zgon, bez względu na przyczynę”, pozostać w stanie bieżącym „nadciśnienie tętnicze, brak powikłań”.
- **Choroba wieńcowa (pierwszy epizod)** – obejmuje wystąpienie następujących zdarzeń: dusznicy bolesnej (stabilnej i niestabilnej), zawału serca i nagłej śmierci. Ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu choroby wieńcowej u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym określane jest w modelu każdorazowo (dla każdej kolejnej symulacji) przy uwzględnieniu istotnych predyktorów zachorowania takich jak: płeć, wiek, skurczowe ciśnienie krwi, cukrzyca, palenie, stosunek stężenia cholesterolu całkowitego do frakcji HDL oraz obecność cech przerostu lewej komory serca w elektrokardiogramie. W każdym rocznym cyklu pacjent znajdujący się w stanie „choroba wieńcowa (pierwszy epizod)” może przejść do stanu: „choroba wieńcowa (nawrot)”, „choroba wieńcowa i udar”, „zgon, bez względu na przyczynę”, pozostać w stanie bieżącym „choroba wieńcowa (pierwszy epizod)”.
- **Choroba wieńcowa (nawrot)** – stan zdefiniowany jako wystąpienie jednego ze zdarzeń sercowych u osoby z rozpoznaną chorobą wieńcową. Ryzyko wystąpienia tego stanu oszacowano w oparciu o równania ryzyka opracowane odrębnie dla kobiet i mężczyzn, pozwalające na prognozę nawrotu w horyzoncie od 1 do 4 lat od wystąpienia pierwszego incydentu wieńcowego, w zależności od wieku, stosunku TC do HDL, skurczowego ciśnienia krwi (wyłącznie u kobiet), cukrzycy i palenia (wyłącznie u kobiet). W każdym rocznym cyklu pacjent znajdujący się w stanie „choroba wieńcowa (nawrot)” może przejść do stanu: „choroba wieńcowa i udar”, „zgon, bez względu na przyczynę”, pozostać w stanie bieżącym „choroba wieńcowa (nawrot)”.
- **Udar mózgu (pierwszy epizod)** - stan ten obejmuje udar krwotoczny lub niedokrwieny oraz przemijający atak niedokrwieny. Ryzyko wystąpienia pierwszego udaru określono na podstawie równania regresji, w którym jako istotne predyktory zachorowania wyróżniono: płeć, wiek, skurczowe ciśnienie krwi, cukrzycę, palenie, stosunek stężenia cholesterolu całkowitego do frakcji HDL oraz obecność cech przerostu lewej komory serca w elektrokardiogramie. W każdym rocznym cyklu pacjent znajdujący się w stanie „udar mózgu (pierwszy epizod)” może przejść do stanu: „udar mózgu (nawrot)”, „choroba wieńcowa i udar”, „zgon, bez względu na przyczynę”, pozostać w stanie bieżącym „udar mózgu (pierwszy epizod)”.
- **Udar mózgu (nawrot)** – wystąpienie nawrotowego udaru niedokrwienego lub krwotocznego. W każdym rocznym cyklu pacjent znajdujący się w stanie „udar mózgu (nawrot)” może przejść do stanu: „choroba wieńcowa i udar”, „zgon, bez względu na przyczynę”, pozostać w stanie bieżącym „udar mózgu (nawrot)”.
- **Choroba wieńcowa i udar mózgu** – odrębny stan utworzono dla pacjentów, u których w rozpatrywanym horyzoncie czasowym wystąpi choroba wieńcowa i udar mózgu, bez względu na kolejność zdarzeń.
- **Zgon** – stan terminalny (absorbujący) - roczne prawdopodobieństwa zgonu dla pacjentów w poszczególnych stanach wyróżnionych w modelu określono na podstawie opublikowanych danych epidemiologicznych dotyczących śmiertelności pacjentów w wyróżnionych stanach klinicznych i oficjalnych państwowych statystyk dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej.

Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami w skonstruowanym modelu ustalano na podstawie opublikowanych danych z badań epidemiologicznych oraz opinii ekspertów (opublikowanych w podręcznikach medycznych i opracowaniach poglądowych). Ze względu na brak istotnie statystycznych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy porównywanymi strategiami leczenia do modelu wprowadzono średnie wartości ciśnienia rozkurczowego krwi jednakowe dla porównywanych interwencji.

W skonstruowanym modelu symulacji indywidualnej uwzględniono następujące elementy, istotne z klinicznego i ekonomicznego punktu widzenia, w horyzoncie 10-letnim: koszty leczenia preparatami zawierającymi peryndopryl, enalapryl, amiloryd w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem oraz pozostałe koszty leczenia nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej (CHD) i udaru z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (NFZ + pacjent), takie jak: koszty wizyt ambulatoryjnych, koszty leczenia powikłań nadciśnienia tętniczego.

Założenia przyjęte w modelu:

- W chwili rozpoczęcia leczenia pacjent ma średnio 60 lat;
- Wynik leczenia hipotensyjnego w postaci redukcji ciśnienia krwi nie jest zależny od płci, współistnienia cukrzycy, palenia papierosów, całkowitego stężenia cholesterolu, stężenia cholesterolu frakcji HDL, ani przerostu lewej komory; wymienione czynniki wpływają natomiast istotnie na ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej i udaru;
- Z uwagi na brak danych umożliwiającą precyzyjną prognozę ryzyka nawrotu choroby wieńcowej w okresie dłuższym niż 4 lata od wystąpienia epizodu pierwotnego, w modelu przyjęto założenie, że szukana wartość równa jest ryzyku prognozowanemu dla roku czwartego (czyli w kolejnych latach pozostaje stała);
- Przeciętne roczne prawdopodobieństwo nawrotu udaru mózgu przyjęto na poziomie 0,09; dwuletnie ryzyko względne wystąpienia udaru związane z chorobą wieńcową (*versus* brak choroby wieńcowej) przyjęto, w zależności od wieku chorego, na poziomie od 0,7 do 2,9; Wartości rocznych prawdopodobieństw wystąpienia epizodu wieńcowego u pacjenta po przebytych udarze mózgu, przyjęto w zakresie od poniżej 0,01 do 0,05, w zależności od płci i wieku;
- Wynik zdrowotny w postaci redukcji ciśnienia krwi w wyniku leczenia PER i ENA oraz PER i AMI/HYD obserwowany w badaniach klinicznych, w okresie 12 oraz 24 tygodni utrzyma się do momentu wystąpienia choroby wieńcowej, udaru, zgonu, lub w okresie 10 lat bez powikłań;
- W przypadku pacjenta z niepowikłanym NT (bez objawów choroby wieńcowej i przebytego udaru) prawdopodobieństwo zgonu nie różni się od ryzyka zgonu oszacowanego dla populacji ogólnej pod względem wieku i płci;
- Ze względu na brak danych odnośnie zakresu stosowania się pacjentów do wskazań i zaleceń lekarza w analizie uwzględniono *compliance* na poziomie 100%;
- W analizie podstawowej jako czynnik prognostyczny wystąpienia choroby wieńcowej i udaru mózgu wprowadzono wartość skurczowego ciśnienia krwi i obniżenie tej wartości w stosunku do poziomu wyjściowego (przed rozpoczęciem terapii testowanym lekiem).
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych ze względu na porównywalną częstość występowania ich w porównywanych grupach w badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo peryndoprylu.

Źródło: AW-28

Analiza Centrum HTA

Spośród inhibitorów konwertazy angiotensyny, wskazania do stosowania w stabilnej chorobie wieńcowej posiada jedynie peryndopryl. Ponieważ przeprowadzone badanie kwestionariuszowe wśród 4 ekspertów z dziedziny kardiologii wykazało, że w terapii stabilnej choroby wieńcowej najczęściej spośród inhibitorów konwertazy angiotensyny stosuje się: ramipryl, lizynopryl i enalapryl, zdecydowano o zakwalifikowaniu tych substancji jako komparatorów dla ocenianej interwencji w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej.

Oceniane koszty: koszty bezpośrednie medyczne (koszty inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), koszty wizyt ambulatoryjnych, koszty leczenia szpitalnego)

Źródła danych:

- badanie ankietowe przeprowadzone wśród 4 ekspertów klinicznych z dziedziny kardiologii z następujących ośrodków medycznych:
[redacted]
- Zarządzenia Prezesa NFZ (Zarządzenie Nr 91/2009/DSOZ + załącznik nr 1; Zarządzenie Nr 62/2009/DSOZ; załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 51/2010/DZOZ⁴);
- Informator o umowach na rok 2010 zawartych przez Małopolski Oddział Wojewódzki NFZ ze świadczeniodawcami tytułem finansowania podstawowej opieki zdrowotnej, leczenia ambulatoryjnego oraz szpitalnego.

Założenia:

[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]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

⁴ Uwaga analityka: zarządzenia obowiązujące, odpowiednio: Zarządzenie Nr 63/2010/DSOZ, Zarządzenie Nr 22/2011/DSOZ, Zarządzenie Nr 33/2011/DSOZ

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: AW-36

6.3.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano dodatkowych dowodów, które powinny zostać uwzględnione w analizach.

Ocena zgodności z wytycznymi

Health Quest	Instytut Arcana	Centrum HTA
Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM z zastrzeżeniami:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza przeprowadzona dla zastosowania peryndoprylu w leczeniu NT jest zgodna z wytycznymi AOTM. ▪ Analiza przeprowadzona dla zastosowania peryndoprylu w ChNS: ▪ W analizie podstawowej nie przedstawiono wariantu, dla którego stopa dyskontowa wynosiłaby 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych, stanowiących źródło oszacowania wielkości efektu porównywanych interwencji, tj. wielkości redukcji ciśnienia krwi, wynosił 12 i 24 tygodni, natomiast horyzont czasowy analizy wynosi 10 lat. ▪ Nie przyjęto dożywotniego horyzontu czasowego, mimo jest to technologia medyczna, której wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM.

Źródło: AW-47, AW-48, AW-49

Ograniczenia analizy ekonomicznej

Health Quest	Instytut Arcana	Centrum HTA
Ograniczenia analizy efektywności klinicznej wskazane przez analityków AOTM:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ W publikacji Redekop 2008 koszty liczone w PLN po kursie z 2003r. tj. 1€=4,053PLN. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono modelu w wersji elektronicznej, przez co niemożliwe było sprawdzenie poszczególnych wyników analizy. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪
Ograniczenia analizy efektywności klinicznej wskazane przez autorów analizy:		
<p>Ograniczenia analizy przeprowadzonej dla leczenia NT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania kliniczne włączone do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa peryndoprylu charakteryzowały się okresem obserwacji od 4 do 12 tygodni. Należy zaznaczyć, że przedstawione w analizie roczne koszty terapii wynikają z ekstrapolacji zużycia leków w badaniach klinicznych o krótszym okresie obserwacji, co może stanowić ograniczenie analizy. ▪ Dawki analizowanych inhibitorów ACE przyjęto na podstawie indeksu <i>WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, analizy danych IMS Medical Index</i> za rok 2009 oraz danych z badań klinicznych włączonych do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Z uwagi na charakter oraz brak odpowiednich danych w badaniu <i>Andrejak 1991</i> w analizie ekonomicznej nie udało się uwzględnić wyników tego badania. Analizę dla porównania PER vs AMI/HYD przeprowadzono w oparciu o dane z badania <i>Kool 1995</i>. ▪ Czas obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych, stanowiących źródło oszacowania wielkości efektu porównywanych interwencji, tj. wielkości redukcji ciśnienia krwi, wynosił 12 i 24 tygodni. Ponieważ najważniejsze, związane z konsekwencjami kosztowymi, korzyści płynące z redukcji ciśnienia krwi, w postaci zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo- i mózgowo-naczyniowych, uzyskuje się w długoletnim horyzoncie czasowym, konieczne było dokonanie ekstrapolacji wyników poprzez modelowanie dalszego przebiegu choroby pacjentów. Taka ekstrapolacja pociąga za sobą konieczność 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ oszacowanie kosztów 1 mg chinaprylu, enalaprylu, lizynoprylu, ramiprylu, trandolaprylu, generycznego peryndoprylu w oparciu o koszty najczęściej używanych leków na podstawie danych sprzedażowych IMS Health Polska oraz strony internetowej: Ministerstwa Zdrowia i Medycyny Praktycznej; ▪ brak informacji na temat bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu i lizynoprylu oraz peryndoprylu i ramiprylu w terapii nadciśnienia tętniczego; ▪ brak informacji na temat porównania skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu i chinaprylu w terapii nadciśnienia

<p>systematycznego peryndoprylu (Prestarium®). Dawki leków różniły się w zależności od źródła danych. Średnie dawki dobowe stosowane w badaniach klinicznych były większe od DDD średnio o 50%. Natomiast oszacowane dawki przepisywane w terapii nadciśnienia były mniejsze od DDD dla kaptoprylu i trandolaprylu średnio o 18%, natomiast większe dla pozostałych leków o 8-200%.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Koszt terapii analizowanymi inhibitorami ACE obliczono uwzględniając zdefiniowane dawki dobowe, średnie dawki stosowane w badaniach klinicznych i średnie dawki przepisywane w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce. Te ostatecznie oszacowano w oparciu o dane IMS Medical Index i z tego powodu mogą być obciążone błędem wynikającym z metodologii zbierania danych. ▪ Średni koszt dziennej terapii oszacowano z uwzględnieniem udziału w rynku w okresie od maja 2009 do kwietnia 2010 (dane IMS). W opinii autorów przyjęcie średniego kosztu na poziomie średniej ważonej udziałem w rynku jest najbardziej zbliżone do spodziewanego kosztu DDD. ▪ Brak uwzględnienia w analizie poziomu <i>compliance</i>, który może bezpośrednio przekładać się na koszty dla płatnika. <p>Ograniczenia analizy przeprowadzonej dla leczenia ChNS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ oparcie analizy na cenach jednostkowych z lat 2003-2004 • brak scenariusza uwzględniającego 5%-tą stopę dyskontową dla kosztów i 3,5%-tą stopę dyskontową dla efektów, który w obowiązujących wytycznych stanowi scenariusz podstawowy 	<p>przyjęcia szeregu założeń, w tym założenia długoletniej stabilności braku różnic w skuteczności porównywanych interwencji, wykazanych w badaniach klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego zgodnie z Wytycznymi AOTM powinno się rozważyć dożywny horyzont czasowy. Z uwagi na ograniczenie wiarygodności estymacji ryzyka choroby wieńcowej i udaru określone przez autorów równań <i>Framingham</i> do horyzontu czasowego od 4 do 12 lat autorzy niniejszej analizy zdecydowali się przyjąć 10-letni horyzont czasowy. ▪ Brak aktualnych oszacowań epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia czynników ryzyka chorób układu krążenia w populacji polskiej z nadciśnieniem tętniczym. Zarówno źródła polskie, jak i światowe, nie dostarczają również precyzyjnych danych odnośnie chorobowości i przeżywalności pacjentów z historią epizodów wieńcowych i udarów (z uwzględnieniem zmian ryzyka z wiekiem pacjenta i czasem, jaki upłynął od wystąpienia danego incydentu). ▪ Ponieważ brak jest polskich danych odnośnie rzeczywistego współczynnika <i>compliance</i> dla leczenia peryndoprylem oraz enalaprylem i amilorydem w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem założono, że pacjenci stosują się w pełni do zaleceń i przyjmują 100% zalecanych dawek. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tętniczego, peryndoprylu i lizynoprylu oraz peryndoprylu i ramiprylu w terapii stabilnej choroby wieńcowej; brak uwzględnienia miareczkowania (stopniowego podwyższenia dawki) w przypadku obliczeń w uwzględnieniem dawkowania wg DDD.
---	--	---

Źródło: AW-28, AW-32, AW-36, AW-56, AW-57

6.3.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.3.3.1. Informacje z raportu

Analiza Health Quest dla leczenia nadciśnienia tętniczego

W analizie dla nadciśnienia tętniczego przedstawionej przez firmę Health Quest zastosowano dwa warianty kalkulacji kosztów terapii:

- wariant 1 – koszty terapii oszacowano dla średnich dawek leków stosowanych w badaniach klinicznych,
- wariant 2 – koszty terapii oszacowano dla średnich dawek leków przepisywanych przez lekarzy w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce (na podstawie danych *IMS Medical Index*).

W analizie wrażliwości koszt terapii określono dla zdefiniowanej dawki dobowej (DDD, ang. *Defined Daily Dose*). DDD dla substancji czynnych przyjęto zgodnie z WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

Strategia kalkulacji kosztów wynika z różnic w wartościach: DDD, średnich dawek stosowanych w badaniach klinicznych oraz średnich dawek przepisywanych przez lekarzy w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dla każdego z włączonych do analizy leków.

Koszty nabycia peryndoprylu oraz interwencji porównawczych

Średni koszt DDD peryndoprylu oraz interwencji porównawczych został zważony udziałem w rynku poszczególnych prezentacji leku. W przypadku peryndoprylu pod postacią preparatów Prestarium średni koszt DDD został zważony udziałem w rynku poszczególnych opakowań Prestarium.

Oszacowanie średnich dawek leków, stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego peryndoprylu przeprowadzono w dwóch grupach badań: wąskiej i szerokiej. Grupa wąska uwzględniała badania, w których podano wartości średnich dawek lub w których dane umożliwiały obliczenie średniej dawki przez autorów raportu (średnia ważona liczbą pacjentów). Grupa szeroka uwzględniała badania z grupy wąskiej oraz pozostałe badania.

Wariant 1 – zużycie leków zgodnie ze średnimi dawkami stosowanymi w badaniach klinicznych (wyniki tylko dla grupy szerokiej)

	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■

[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]

[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]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	+	+	+
[Redacted]	+	+	+
[Redacted]	+	+	+
[Redacted]	+	+	+
[Redacted]	+	+	+
[Redacted]	+	+	+

Parametry:

[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	+	+	+	+	+	+	+
[Redacted]	+	+	+	+	+	+	+
[Redacted]	+	+	+	+	+	+	+
[Redacted]	+	+	+	+	+	+	+

*koszty ważone prawdopodobieństwem osiągnięcia danej kategorii punktu końcowego

**szacowana długość życia w poszczególnych kategoriach ważona prawdopodobieństwem osiągnięcia danej kategorii punktu końcowego

Wyniki CEA

Wyniki CEA przy zmiennych założeniach

[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]

Podsumowanie:

[REDACTED]

Źródło: AW-56, AW-57

Analiza Centrum HTA

Koszt inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

***Uwaga analityka:**

[REDACTED]

w leczeniu nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca

[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]	[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]	[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]
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Źródło: AW-36

Analiza Instytutu Arcana

Zestawienie rocznych kosztów leków

[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W oparciu o badania kliniczne uwzględnione w przeprowadzonym uprzednio przez Instytut Arcana przeglądzie systematycznym przyjęto dla porównania peryndoprylu z enalaprylem, iż pacjenci przyjmować mogą również hydrochlorotiazyd. Dla porównania z amilorydem w połączeniu z hydrochlorotiazylem nie uwzględniono takiej możliwości dla pacjentów przyjmujących peryndopryl.

Zestawienie kosztów dla porównania PER vs ENA oraz PER vs AMI/HYD dla 10-letniego horyzontu czasowego

	PER vs ENA			PER vs AMI/HYD		
	Koszt	Składowe	Współczynniki	Koszt	Składowe	Współczynniki

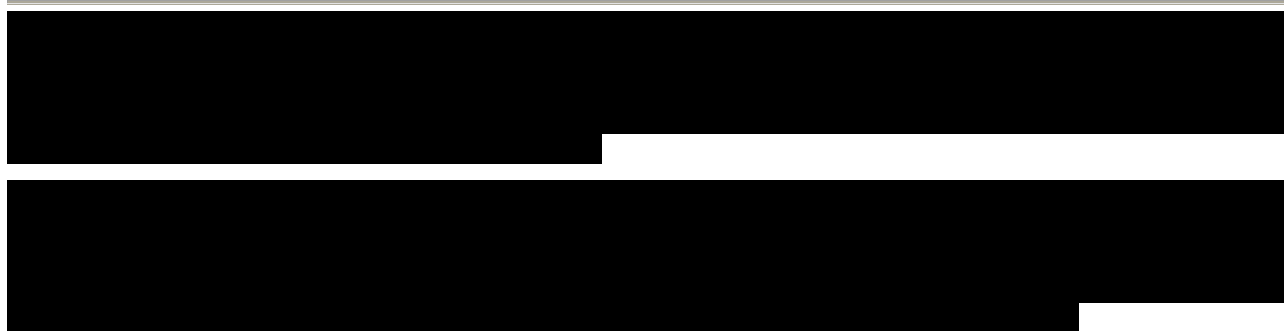
Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla 10-letniego horyzontu czasowego

	PER vs ENA			PER vs AMI/HYD		
	Koszt	Składowe	Współczynniki	Koszt	Składowe	Współczynniki

[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]



Źródło: AW-28

6.4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono poniższe analizy HTA:

- „Peryndopryl Analiza wpływu na system ochrony zdrowia”; **Health Quest** [redacted] [redacted] Warszawa 2011 - sfinansowany i przeprowadzony na zlecenie: Servier Polska Sp. z o.o.
- „Peryndopryl (preparat Prenessa®) oraz peryndopryl + indapamid (preparat Co-Prenessa®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego - analiza wpływu na system ochrony zdrowia”; **Instytut Arcana** [redacted] [redacted] Krakow 2010 - sfinansowany i przeprowadzony na zlecenie: KRKA Polska Sp. z o.o.
- „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o braku finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vidotin® (peryndopryl) w Polsce”; **Centrum HTA** [redacted] [redacted] Kraków 2010 - sfinansowany i przeprowadzony na zlecenie: Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o.o.

Źródło: AW-31, AW-35, AW-51

6.4.1. Metodologia oceny

Health Quest	Instytut Arcana	Centrum HTA
Cel		
ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, refundacji peryndoprylu, bez względu na wskazanie przy utrzymaniu dotychczasowego sposobu finansowania	przedstawienie wydatków NFZ oraz pacjenta w przypadku kontynuacji refundacji leku Prenessa® (peryndopryl) oraz Co-Prenessa® (peryndopryl+indapamid) stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.	ocena konsekwencji finansowych braku finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vidotin® w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki klinicznej, w której produkt leczniczy Vidotin® jest współfinansowany ze środków publicznych w ramach Listy podstawowej leków refundowanych.
Perspektywa analizy		
płatnik publiczny (NFZ) i pacjent		
Horyzont czasowy		
3-lata	2-lata	3-lata
Populacja		
pacjenci wymagający terapii inhibitorami ACE (bez względu na wskazanie)	zgodnie ze wskazaniami - Prenessa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie NT ▪ leczenie objawowej niewydolności serca; ▪ zmniejszanie ryzyka wystąpienia incydentów sercowych, u pacjentów z zawałem serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie. Co-Prenessa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczeniu NT samoistnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po monoterapii peryndoprylem 	pacjenci wymagający leczenia nadciśnienia tętniczego, stabilnej choroby wieńcowej, objawowej niewydolności serca.

Miary efektów:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ wpływ na budżet płatnika publicznego; ▪ wpływ na wydatki pacjentów z tytułu współpłacenia za leki; ▪ wpływ na organizację systemu ochrony zdrowia; ▪ aspekty etyczne i społeczne. 		
Źródła danych:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ dane IMS dotyczące sprzedaży inhibitorów ACE (grupa C09A) w Polsce, w okresie od grudnia 2005 do listopada 2010; ▪ obowiązujące listy leków refundowanych zamieszczone na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia (Rozporządzenie z dnia 30 grudnia 2010 r.) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dane IMS Health pochodzące od producenta leku (za okres 03/2005–02/2010) w przeliczeniu na liczbę sprzedanych DDD/DD; ▪ informacje WHO odnośnie DDD dla uwzględnionych w analizie leków; ▪ opinia eksperta medycznego z dziedziny hipertensjologii; ▪ baza Informacji o Lekach Refundowanych zamieszczona na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dane IMS Health dotyczące inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) z okresu od stycznia 2008 roku do czerwca 2010 roku; ▪ badanie ankietowe wśród 4 ekspertów z dziedziny kardiologii: [REDAKTOWANE] ▪ informacje WHO odnośnie DDD dla uwzględnionych w analizie leków; ▪ Zarządzenia Prezesa NFZ (Zarządzenie Nr 91/2009/DSOZ + załącznik nr 1; Zarządzenie Nr 62/2009/DSOZ; załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 51/2010/DZOZ⁵); ▪ Informator o umowach na rok 2010 zawartych przez Małopolski Oddział Wojewódzki NFZ ze świadczeniodawcami tytułem finansowania podstawowej opieki zdrowotnej, lecznictwa ambulatoryjnego oraz szpitalnego.
Oceniane koszty:		
koszty bezpośrednie medyczne W analizie uwzględniono jedynie koszty nabycia substancji czynnych.	koszty bezpośrednie medyczne: ▪ koszty preparatu Prenessa oraz Co-Prenessa, ▪ koszty pozostałych substancji stosowanych w leczeniu NT	koszty bezpośrednie medyczne ▪ koszt farmakoterapii ▪ koszt wizyt ambulatoryjnych ▪ koszt leczenia szpitalnego

Źródło: AW-31, AW-35, AW-51

⁵ Uwaga analityka: zarządzenia obowiązujące, odpowiednio: Zarządzenie Nr 63/2010/DSOZ, Zarządzenie Nr 22/2011/DSOZ, Zarządzenie Nr 33/2011/DSOZ

6.4.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Health Quest	Instytut Arcana	Centrum HTA
Ocena zgodności z wytycznymi:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ nie oszacowano alternatywnych scenariuszy – najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego; ▪ brak scenariusza przedstawiającego "istniejącą praktykę" i „nowy scenariusz”; ▪ nie oszacowano pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach. 	nie oszacowano pozycji rynkowej danej technologii w poszczególnych wskazaniach.	
Ograniczenia wg Autorów analizy:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ oparcie analizy na danych IMS dotyczących sprzedaży leków z grupy inhibitorów ACE w Polsce; ▪ ze względu na brak danych dotyczących modyfikacji cen preparatów z grupy inhibitorów ACE, w analizie przyjęto odpowiednie ceny i limity refundacyjne zgodnie z obowiązującym rozporządzeniem Ministra Zdrowia. 		
Uwagi analityków:		
w analizie nie rozpatrywano wynikających z trybu zlecenia (art. 31e-h) możliwych zmian w sposobie finansowania perindoprilu. Nie uwzględniono scenariusza zakładającego zaprzestanie refundacji a jedynie zmiany w wydatkach będące wynikiem obniżenia poziomu limitu refundacyjnego preparatów z grupy ACEI.	1) limity w przypadku leków z grup: inhibitory konwertazy angiotensyny (w tym perindopril) oraz antagoniści receptorów AT1 angiotensyny II uległy obniżeniu w porównaniu z uwzględnionymi w analizie; 2) prognozę dotyczącą sprzedaży leków Prenessa 8mg i Co-Prenessa oparto na danych sprzedażowych z trzech poprzedzających okresów (IMS 2008 – brak sprzedaży, 2009, 2010), w pozostałych przypadkach prognozowanie opierano na danych z pięciu okresów (IMS 2006 - 2010);	1) limity w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny (w tym perindoprilu) uległy zmianie (obniżeniu) w porównaniu z uwzględnionymi w analizie; 2) w analizie uwzględniono koszty wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji, choć nie stanowią one kosztów różniących pomiędzy interwencjami; 3) określając wycenę świadczeń wykorzystano dane z Informatora o umowach na rok 2010 zawartych przez Małopolski Oddział Wojewódzki NFZ.

Źródło: AW-31, AW-35, AW-51

6.4.3. Informacje z raportu

Analiza przeprowadzona przez firmę Health Quest

Populacja: pacjenci wymagający terapii inhibitorami ACE (bez względu na wskazanie)

Wskazaniami do stosowania peryndoprylu (Prestarium®) są: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca i stabilna choroba wieńcowa:



Analizowane scenariusze:

Ze względu na zakładany brak zmian prawnych dot. refundacji w grupie inhibitorów ACE, w analizie nie wyodrębniono scenariusza istniejącego i nowego.

Uwaga analityka: Zlecenie MZ dotyczy usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego

realizacji, w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego na podstawie art. 31 e ust.1, art. 31 f. ust 5 oraz art., 31 h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz. U. z 2009 roku, nr 118 poz. 989).

Założenia analizy podstawowej:

- w analizie uwzględniono leki z grupy inhibitorów ACE, dostępne w Polsce i refundowane ze środków publicznych;





[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]	[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]
[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]

Źródło: AW-31

Analiza przeprowadzona przez firmę Instytut Arcana

Populacja:

Autorzy analizy przedstawili dane epidemiologiczne:

- z ogólnopolskiego badania NATPOL PLUS przeprowadzonego w 2002 roku – nadciśnienie tętnicze występuje u 29% obywateli powyżej 18 roku życia, tj. u 8,6 mln osób;
- z badania PENT obejmującego 31 131 osób powyżej 18 roku życia – nadciśnienie stwierdzono u 44% badanych;
- z wieloośrodkowego ogólnopolskiego projektu WOBASZ przeprowadzonego w latach 2003-2005, badanie objęło łącznie 13 545 osób w wieku 20–74 lata – średnia częstość nadciśnienia tętniczego w Polsce wynosiła około 36%. Nadciśnienie tętnicze było częstsze u mężczyzn (42,1%) niż u kobiet (32,9%).

Analizowane scenariusze:

- scenariusz „istniejący” – refundacja peryndoprylu oraz peryndoprylu+indapamidu (leku Prenessa i Co-Prenessa), stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Prognozowana sprzedaż leków hipotensyjnych:

	2010r		2011r		2012r	
	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek

I. Wyniki - analiza podstawowa:

Autorzy analizy przedstawili wyniki porównań: **scenariusz „istniejący” vs scenariusz „przyszły I”** (porównanie wydatków płatników w 2010r vs potencjalne wydatki w 2011r i 2012r przy założeniu kontynuacji refundacji peryndoprylu oraz peryndoprylu+indapamidu na dotychczasowym poziomie); **scenariusz „istniejący” vs scenariusz „przyszły II”** (porównanie wydatków płatników w 2010r vs potencjalne wydatki w 2011r i 2012r przy założeniu zaprzestania finansowania peryndoprylu oraz peryndoprylu+indapamidu, pacjenci będą przechodzić na terapię preparatami z tej samej grupy - pozostałe inhibitory ACEI oraz diuretyki i pozostałe preparaty złożone); **scenariusz „przyszły I” vs scenariusz „przyszły II”** (porównanie wydatków płatników w latach 2011r i 2012r w zależności od zrealizowanego scenariusza tj. kontynuacja refundacji vs zaprzestanie finansowania peryndoprylu oraz peryndoprylu+indapamidu).

	2010r		2011r		2012r	
	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek

II. Wyniki - analiza scenariuszy skrajnych:

	2010r		2011r		2012r	
	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek

założeniach „scenariusza istniejącego” zwiększyłyby się [redacted] w drugim roku refundacji.

W przypadku usunięcia preparatów zawierających peryndopryl oraz peryndopryl+indapamid (w tym leków Prenessa i Co-Prenessa) z wykazu leków refundowanych roczne wydatki patrząc z perspektywy pacjenta na leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego w pierwszych dwóch latach przy założeniach „scenariusza przyszłego II” (*minimalny / maksymalny*) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniach „scenariusza istniejącego” zmniejszyłyby się [redacted] w drugim roku refundacji.

Wnioski

Wg założeń przyjętych w analizie w kolejnych latach Narodowy Fundusz Zdrowia będzie ponosił dodatkowe wydatki tytułem refundacji co jest spowodowane tendencją wzrostową całego rynku leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym (prognozowany wzrost sprzedaży w przeliczeniu na liczbę sprzedanych DDD/DD w stosunku do roku [redacted])

W przypadku kontynuacji refundacji peryndoprylu oraz peryndoprylu w połączeniu z indapamidem dodatkowe wydatki ponoszone przez NFZ będą niższe w stosunku do wydatków ponoszonych w przypadku usunięcia rozważanych preparatów z WLR ([redacted]) Oszczędności z perspektywy pacjenta wynikające z zaprzestania refundacji perindoprylu wyniosą [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku.

W analizie przyjęto założenie, że pacjenci leczeni dotychczas peryndoprylem i peryndoprylem w połączeniu z indapamidem po zaprzestaniu refundacji będą przechodzić na terapię preparatami z tej samej grupy - pozostałe inhibitory ACEI oraz diuretyki i pozostałe preparaty złożone.

Źródło: AW-51

Analiza przeprowadzona przez firmę Centrum HTA

Populacja:

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Źródło: AW-35

6.4.3.1. Informacje z innych źródeł

Refundowane w Polsce preparaty oparte na substancji czynnej perindoprilum

Nazwa leku	Postać	Dawka	Opak. handl.	Koszt DDD/DD [PLN]	Odpłatność pacjenta [PLN]	Kwota ref. NFZ [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]
Prestarium	tabletki powlekane	10 mg	30 tabl.	0,56	42,34	7,18	49,52	10,38
Irpax	tabletki	4 mg	30 tabl. (blister)	0,77	23,15	0,95	24,10	4,15
Lextril	tabletki	4 mg	30 tabl.	0,68	20,47	0,95	21,42	4,15
Prenessa	tabletki	4 mg	30 tabl. (1 blist. 30 szt.)	0,51	15,44	0,95	16,39	4,15
Coverex	tabletki	4 mg	30 tabl.	0,77	23,15	0,95	24,10	4,15
Stopress	tabletki	4 mg	30 tabl. (3x10)	0,68	20,52	0,95	21,47	4,15
Vidotin	tabletki	4 mg	30 tabl. (3x10)	0,53	15,95	0,95	16,90	4,15
Prestarium	tabletki powlekane	5 mg	30 tabl.	0,79	29,49	1,99	31,48	5,19
Prenessa	tabletki	8 mg	30 tabl.	0,4	24,00	5,11	29,11	8,31
Stopress	tabletki	8 mg	30 tabl. (3x10)	0,4	24,00	5,11	29,11	8,31
Vidotin	tabletki	8 mg	30 tabl.	0,49	29,11	5,11	34,22	8,31

			(3x10)					
Lextril	tabletki	8 mg	30 tabl.	0,5	30,24	5,11	35,35	8,31

Źródło: Informator o lekach MZ na dzień 06/10/2011

Porównanie analiz BIA przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne

Analiza:	Centrum HTA	Instytut Arcana	Health Quest
dane IMS	01/2008–06/2010	03/2009-02/2010	2006-2010
uwzględnione koszty	<ul style="list-style-type: none"> ▪ farmakoterapii ▪ wizyt ambulatoryjnych ▪ hospitalizacji 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ farmakoterapii 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ farmakoterapii
uwzględnione grupy leków	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) ▪ Diuretyki ▪ Antagoniści receptorów AT1 angiotensyny II ▪ Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne ▪ Leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne ▪ Leki hamujące układ współczulny ▪ Leki bezpośrednio rozszerzające naczynka ▪ Antagoniści wapnia ▪ Leki typu combo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)
limity refundacyjne z roku	2009	2009	2009 i 2010
uwagi	Analiza uwzględnia koszty wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji, choć nie stanowią one kosztów różniących pomiędzy interwencjami. Oszacowano jaki odsetek leków z grupy ACEI stosowany jest w leczeniu analizowanych wskazań.	Analiza dotyczy monoterapii oraz terapii skojarzonej (uwzględnia preparaty perindoprylu oraz preparaty zawierające perindopryl w skojarzeniu z inną substancją (combo)).	W analizie oszacowano wydatki inkrementalne wynikające ze zmiany poziomu limitu refundacyjnego. Brak scenariusza, uwzględniającego zaprzestanie finansowania perindoprylu.

Źródło: opracowanie własne

Uwaga analityków: ze względu na odmienne podejście Autorów analiz do opracowania BIA **brak** jest **możliwości syntezy danych** z 3 opracowań dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne.

6.4.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Health Quest	Instytut Arcana	Centrum HTA
Autorzy analizy, nie zidentyfikowali żadnego sektora wydatków publicznych innego niż służba zdrowia, dla którego utrzymanie sposobu finansowania peryndoprylu oraz innych inhibitorów ACE może nieść istotne konsekwencje. Nie zidentyfikowano dziedzin życia społecznego, w których mogłyby	Wg Autorów analizy decyzja o kontynuowaniu refundacji w odniesieniu do terapii za pomocą peryndoprylu w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym nie spowoduje istotnych konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Decyzja o kontynuacji refundacji peryndoprylu i peryndoprylu + indapamid, nie stwarzałaby problemów społecznych oraz nie stałaby w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi (brak	Wg Autorów analizy, zgodnie z wynikami analizy klinicznej brak stosowania peryndoprylu w terapii nadciśnienia tętniczego lub stabilnej choroby wieńcowej w analizowanej grupie pacjentów nie wpłynie znacząco na wyniki zdrowotne w porównaniu do podawania chinaprylu, enalaprylu, lizynoprylu, ramiprylu, trandolaprylu w terapii nadciśnienia tętniczego oraz w porównaniu do stosowania enalaprylu, lizynoprylu, ramiprylu w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej. Decyzja o braku finansowania produktu leczniczego Vidotin® nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z

<p>zostać poniesione straty wynikające z utrzymania dotychczasowego sposobu finansowania peryndoprylu. Szerokie udostępnienie opcji terapeutycznych w ramach wykazu leków refundowanych nie wydaje się wywoływać dylematów moralnych.</p>	<p>konieczności dokonania zmian w prawie i przepisach). Procedura stosowania leków nie nakłada dodatkowych, szczególnych wymogów na lekarza bądź chorego. Nie powoduje ona ponadto problemów społecznych takich jak: wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, wywołanie lęku, dylematów moralnych, problemów rodzinnych lub problemów dotyczących płci.</p>	<p>tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną nie powinna także wpłynąć na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Brak finansowania ze środków publicznych preparatu Vidotin[®] oraz innych refundowanych preparatów peryndoprylu sprawi, że dostęp dla pacjentów dotychczas stosujących te preparaty (populacja ok. 1,1 mln osób rocznie) będzie utrudniony. Decyzja nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące tę technologię.</p>
---	---	--

Źródło: AW-31, AW-35, AW-51

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Wg opinii eksperckich:

[REDAKTOWANE]

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych:

„Blokadę układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron) można zaliczyć do podstawowych ingerencji terapeutycznych w leczeniu wielu schorzeń układu sercowo-naczyniowego

- Klasa IKA (inhibitorów konwertazy angiotensyny) jest wykorzystywana najczęściej do wspomnianej blokady RAA

- Preparaty zaliczane do IKA pomimo wspólnego mechanizmu wykazują różnice zarówno w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki (warunkujące stopień blokady układu RAA, częstość dawkowania, itp) jak i poziomu dowodów klinicznych

- Perindopril to IKA który wyróżnia się szeregiem istotnych z punktu widzenia klinicznego cech:

- jest lekiem o udokumentowanej skuteczności hipotensyjnej, także w populacji polskich pacjentów

- jest jednym z najdłużej działających IKA co umożliwia jego stosowanie raz na dobę, tego typu preparaty są rekomendowane przez obowiązujące zalecenia zarówno europejskie jak i polskie

- jest preparatem o szerokim dossier naukowym, jednym z najlepiej obecnie przebadanych IKA. Duże międzynarodowe projekty badawcze prowadzone u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ASCOT, HYVET), w chorobie wieńcowej (EUROPA, PREAMI), cukrzycy (ADVANCE) wskazują, że stosowanie tego leku, także w połączeniu z indapamidem czy amlodypiną (oba połączenia dostępne w Polsce), redukuje ryzyko sercowo-naczyniowe włączając w to ryzyko zgonu.

- jest jedynym IKA, który posiada tak szerokie wskazanie w chorobie wieńcowej i jednym z dwóch rekomendowanych przez europejskie wytyczne w terapii tego schorzenia

- upowszechnienie stosowania stałych połączeń perindoprilu z indapamidem lub amlodypiną ze względu na szerokie stosowanie tych molekuł w wolnych połączeniach może przyczynić się do istotnej poprawy skuteczności terapii nadciśnienia tętniczego w drodze poprawy współpracy z chorym.

- połączenie perindoprilu z amlodypiną jest obecnie jedynym posiadającym wskazanie w chorobie wieńcowej, połączenie z indapamidem w świetle przewag indapamidu nad hydrochlorotiazylem wydaje się być lepszą opcją terapeutyczną niż połączenia IKA z hydrochlorotiazylem.

- w mojej ocenie jest perindopril i jego połączenia są dobrze tolerowane i bezpieczne.”

Argumenty za niefinansowaniem ze środków publicznych:

„Z punktu widzenia medycznego, w świetle dostępnych danych klinicznych i obowiązujących zaleceń **nie widzę powodu** do nie finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych”

Stanowisko własne eksperta:

„Uważam, że finansowane perindoprilu oraz jego połączeń ze środków publicznych jest wskazane i uzasadnione. Lek od wielu lat jest obecny na polskim rynku i przyjmuje go systematycznie tysiące pacjentów. Poziom dowodów naukowych oraz wskazanie w chorobie wieńcowej niewątpliwie wyróżnia ten lek na tle innych IKA. Stałe kombinacje perindoprilu z amlodypiną i indapamidem mogą w istotny sposób poprawić skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego poprawiając współpracę z chorym.”

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Źródło: AW-53, AW-54

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Podsumowanie – analiza efektywności klinicznej

Skuteczność peryndoprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Do oceny efektywności klinicznej, efektywności ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia wykorzystano 3 raporty HTA przedłożone przez Podmioty odpowiedzialne dla substancji czynnej perindoprilum.

Analiza HealthQuest	Analiza Instytut Arcana	Analiza Centrum HTA
ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa peryndoprylu (Prestarium) w monoterapii w porównaniu z monoterapią innymi inhibitorami konwertazy angiotensyny: u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym	odpowiedź na pytanie: czy stosowanie peryndoprylu (Prenessa) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest skuteczniejsze i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z enalaprylem oraz z amilorydem w połączeniu z hydrochlorotiazylem?	Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa preparatu Vidotin® (peryndopryl) stosowanego w terapii nadciśnienia tętniczego i stabilnej choroby wieńcowej w porównaniu do placebo lub wybranych komparatorów z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny w stabilnej chorobie wieńcowej oraz nadciśnieniu tętniczym.
włączono 10 badań Interwencjami porównawczymi dla peryndoprylu były: enalapryl – 4 badania, kaptopryl – 4 badania, trandolapryl – 2 badania oraz cilazapryl – 1 badanie.	włączono 3 badania Interwencjami porównawczymi dla peryndoprylu były: enalapryl – 1 badanie, amiloryd+hydrochlorotiazyd – 2 badania.	włączono 17 badań Interwencjami porównawczymi dla peryndoprylu były: placebo – 8 badań, enalapryl – 6 badań, lizynopryl (porównanie pośrednie przez placebo) – 1 badanie, ramipryl (porównanie pośrednie przez placebo) – 1 badanie, trandolapryl – 1 badanie.
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym		Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i/lub stabilną chorobą wieńcową,

W przedłożonych analizach przedstawiono porównania:

PERYNDOPRYL vs PLACEBO

Peryndopryl w porównaniu do placebo, powoduje istotnie większą redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (pozycja leżąca i wyprostowana), oraz istotnie większą redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (w obu pozycjach).

Większy odsetek pacjentów z nadciśnieniem i współistniejącymi chorobami leczony peryndoprylem uzyskał w okresie leczenia 6 tyg. rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≤ 90 mmHg. W subpopulacjach pacjentów z nadciśnieniem i hiperlipidemią oraz z nadciśnieniem, nefropatią i cukrzycą typu II leczonych peryndoprylem (4 mg/doba) w porównaniu do placebo, większy odsetek pacjentów uzyskuje rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≤ 90 mmHg.

PERYNDOPRYL vs ENAPRYL

W większości opisanych punktów końcowych **brak IS różnic między grupami, z wyjątkiem** zmiany tętna (różnica na korzyść enalaprylu) oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego przed przyjęciem leku w pomiarze tradycyjnym (przewaga peryndoprylu). W badaniu Yousoff 1999 wykazano także, iż zastosowanie peryndoprylu (4-8 mg/doba) w porównaniu do zastosowania enalaprylu (10-20 mg/doba) powoduje znamienne mniejszą redukcję maksymalnej wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi dla średniej z pomiarów 24-godzinnych w okresie leczenia 6 tyg. (grupy naprzemienne)

PERYNDOPRYL vs KAPTOPRYL

W większości opisanych punktów końcowych **brak IS różnic między grupami, z wyjątkiem** rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze tradycyjnym (pozycja stojąca i siedząca) i zmiany rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze tradycyjnym (przewagą peryndoprylu).

PERYNDOPRYL vs RAMIPRYL porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie metodą Buchera przez **enalapryl** (tylko badania równoległe) nie wykazało statystycznie istotnych różnic pomiędzy peryndoprylem a ramiprylem dla ocenianych punktów końcowych.

Porównanie pośrednie metodą Buchera przez **kaptopryl** (tylko badania równoległe) wykazało IS różnice pomiędzy peryndoprylem a ramiprylem pod względem odsetka pacjentów z normalizacją ciśnienia tętniczego podczas monoterapii inhibitorami ACE oraz odsetka pacjentów niewymagających włączenia dodatkowego leku hipotensyjnego na korzyść ramiprylu. Z drugiej strony wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy peryndoprylem a ramiprylem w zakresie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze całodobowym na korzyść peryndoprylu.

Peryndopryl w porównaniu do ramiprylu – poprzez wspólny komparator **placebo** – nie powoduje IS różnic dla ocenianych punktów końcowych.

PERYNDOPRYL vs TRANDOLAPRYL

Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy skuteczności peryndoprylu w porównaniu z trandolaprylem w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, rozkurczowego ciśnienia tętniczego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego przed przyjęciem leku. Zaobserwowano natomiast statystycznie istotne różnice w zakresie spadku skurczowego ciśnienia krwi i skurczowego ciśnienia krwi przed przyjęciem leku (przewaga trandolaprylu).

Peryndopryl (4 mg/doba) w porównaniu do trandolaprylu (2 mg/doba) powoduje IS mniejszą różnicę w redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, jak również skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego o godz. 8:00 i 20:00 oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego o godzinie 20:00, okres obserwacji 4 tyg.

Wyniki dla porównania obu farmakoterapii (Vaur 1998, Bobrie 1997) podawano dla pomiarów przeprowadzonych tydzień po zakończeniu leczenia. Autorzy analizy przeprowadzonej przez Centrum HTA uznali, iż **nie ma podstaw do stwierdzenia IS różnic pomiędzy trandolaprylem a peryndoprylem**.

PERYNDOPRYL vs CILAZAPRYL oraz PERYNDOPRYL vs AMILORYD z HYDROCHLOROTIAZYDEM oraz PERYNDOPRYL vs LIZYNOPRYL (porównanie pośrednie)

Brak IS różnic dla porównania peryndoprylu z wskazanymi powyżej komparatorami w obrębie ocenianych punktów końcowych.

Skuteczność peryndoprylu w leczeniu choroby niedokrwiennej serca

Analiza HealthQuest	Analiza Centrum HTA
ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa peryndoprylu (Prestarium) w zmniejszaniu ryzyka incydentów sercowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową po przebytych zawałach i/lub rewaskularyzacji serca.	ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) preparatu Vidotin® (peryndopryl) stosowanego w terapii stabilnej choroby wieńcowej lub nadciśnienia tętniczego w porównaniu do placebo lub wybranych komparatorów z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny: enalaprylu, ramiprylu, lizynoprylu
Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową serca, po przebytych zawałach i/lub rewaskularyzacji serca	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym lub stabilną chorobą wieńcową.
włączono 2 badania	włączono 2 badania

W przedłożonych analizach przedstawiono porównania:

PERYNDOPRYL vs PLACEBO

w populacji pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową peryndopryl (8 mg/doba) w porównaniu z placebo powoduje IS mniejsze ryzyko wystąpienia w okresie obserwacji 4,2 lat: zawału serca zakończonego lub niezakończzonego zgonem, zawału serca niezakończzonego zgonem, niewydolności serca wymagającej hospitalizacji.

Analizując złożone punkty końcowe, peryndopryl (8 mg/doba) w porównaniu do placebo okazał się preparatem skuteczniejszym zmniejszającym ryzyko wystąpienia:

- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem lub zatrzymania akcji serca z reanimacją zakończoną sukcesem,
- zgonu, zawału serca niezakończonego zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej i zatrzymania akcji serca,
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału serca,
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i niestabilnej dławicy piersiowej.

Nie wykazano IS różnic pomiędzy zastosowaniem peryndoprylu (8 mg/doba) a placebo odnośnie punktów końcowych: ryzyko zgonu, ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, ryzyko zatrzymania akcji serca, ryzyko niestabilnej dławicy piersiowej, ryzyko udaru mózgu, ryzyko rewaskularyzacji w okresie obserwacji wynoszącym 4,2 lat.

W subpopulacji pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i współistniejącą cukrzycą, peryndopryl (8 mg/doba) w porównaniu do placebo nie powoduje istotnych statystycznie różnic odnośnie wystąpienia: ryzyko zgonu; ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych; ryzyko zawału serca zakończony lub niezakończony zgonem; ryzyko udaru mózgu; ryzyko wystąpienia niewydolności serca wymagającej hospitalizacji; ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem lub zatrzymania akcji serca z reanimacją zakończoną sukcesem; ryzyko zgonu, zawału serca niezakończony zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej i zatrzymania akcji serca; ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu; ryzyko zawału serca bez załamka Q w okresie obserwacji wynoszącym 4,2 lat.

W subpopulacji pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddanych rewaskularyzacji wykazano, że zastosowanie peryndoprylu (8 mg/doba) w porównaniu do placebo powoduje istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia: zawału serca zakończony lub niezakończony zgonem; zawału serca zakończony lub niezakończony zgonem u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddanych rewaskularyzacji bez wcześniejszego zawału serca; zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem lub zatrzymania akcji serca z reanimacją zakończoną sukcesem w okresie obserwacji 4,2 lat.

PERYNDOPRYL vs ENAPRYL

Analiza HealthQuest	Analiza Centrum HTA
<p>Zaobserwowano skuteczność peryndoprylu (4-8 mg/dzień) w terapii chorych na stabilną chorobę niedokrwinną serca w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia złożonych punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon z powodu sercowo-naczyniowego, zawał serca, udana resuscytacja po zatrzymaniu akcji serca – do poziomu 81% ryzyka w grupie kontrolnej (p=0,0003); • zgon, zawał serca, niestabilna choroba niedokrwiennej serca, udana resuscytacja po zatrzymaniu akcji serca – do poziomu 87% ryzyka w grupie kontrolnej (p=0,0006); • zgon z powodu sercowo-naczyniowego, zawał serca – do poziomu 81% ryzyka występującego w grupie kontrolnej (p=0,0004); • zgon z powodu sercowo-naczyniowego, zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa – do poziomu 85% ryzyka występującego w grupie kontrolnej (p=0,0005); • zawał serca ze skutkiem śmiertelnym, zawał serca bez zgonu – do poziomu 77% ryzyka u chorych z grupy kontrolnej (p=0,0002); <p>Zastosowanie leczenia peryndoprylem w dawce 4-8 mg/dzień przez 4,2 roku u 50 chorych na stabilną chorobę niedokrwinną serca pozwoliłoby uniknąć każdego z wymienionych wyżej złożonych punktów końcowych.</p> <p>Zaobserwowano również wpływ terapii peryndoprylem u chorych na stabilną chorobę niedokrwinną serca w redukcji ryzyka wystąpienia konieczności hospitalizacji z powodu niewydolności serca do poziomu 61% ryzyka w grupie kontrolnej (p=0,002), a zastosowanie leczenia u 100 chorych przez okres 4,2 roku pozwoliłoby zapobiec jednej hospitalizacji.</p> <p>W innym badaniu wykazano, że stosowanie peryndoprylu w dawce 4 mg/dzień u chorych na stabilną chorobę niedokrwinną serca przez okres 6 tygodni pozwala uniknąć średnio 2,1 ataku dławicowego na tydzień (p<0,5).</p> <p>Natomiast w subpopulacji pacjentów ze współtowarzyszącą cukrzycą typu II (badanie PERSUADE) otrzymującą peryndopryl w dawce 4-8mg/dziennie nie zaobserwowano istotnie statystycznych różnic w żadnym z wymienionych punktów końcowych.</p>	<p>Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących peryndopryl (4 mg/doba) a grupą przyjmującą enalapryl (20 mg/doba) w zmianie poziomu cholesterolu całkowitego oraz glikemii w surowicy krwi (po 1 i 3 miesiącach obserwacji).</p> <p>Wykazano, że zastosowanie peryndoprylu (4 mg/doba) w porównaniu do enalaprylu (20 mg/doba) powoduje IS większą różnicę w zmianie poziomu LDL cholesterolu oraz w zmianie poziomu trójglicerydów po 3 miesiącach leczenia.</p>

Bezpieczeństwo peryndoprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego

PERYNDOPRYL vs PLACEBO

Peryndopryl (2-16 mg/doba) w porównaniu do placebo, powoduje IS mniejsze ryzyko wycofania z leczenia z powodu niewystarczającej redukcji ciśnienia krwi w okresie leczenia wynoszącym 16 tyg. Brak IS różnic

pomiędzy grupami odnośnie ryzyka: bólu głowy, astenii, kaszlu i zawrotów głowy w okresie leczenia wynoszącym 16 tyg.

PERYNDOPRYL vs ENAPRYL

Pacjenci przyjmujący enalapryl IS częściej przerywali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami przyjmującymi peryndopryl, (8,6% vs 0,0%, OR [95%CI] = 0,06 [0,00; 0,67]; NNT [95%CI] =12 [6; 25]; p=0,01) (Alcocer 1995). Nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości odnotowanych w badaniach innych zdarzeń niepożądanych.

PERYNDOPRYL vs KAPTOPRYL

Brak IS różnicy między grupami pod względem zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu.

PERYNDOPRYL vs CILAZAPRYL

Bezpieczeństwo peryndoprylu w porównaniu z cilazaprylem w terapii nadciśnienia tętniczego w analizie przeprowadzonej przez Health Quest na podstawie wyników badania Tumanan-Mendoza 2007. Nie wykazano znamiennej różnicy między grupami pod względem występowania biegunki, bólu głowy, kaszlu wywołanego przyjmowaniem inhibitora ACE oraz nudności. Natomiast wykazano mniejsze ryzyko występowania zawrotów głowy (OR=0,19, 95%CI: 0,05; 0,69, p=0,01), oraz zmęczenia (OR=0,13, 95%CI: 0,01; 1,04, p=0,05) podczas przyjmowania peryndoprylu w porównaniu z przyjmowaniem cilazaprylu.

PERYNDOPRYL vs AMILORYD z HYDROCHLOROTIAZYDEM

Wykazano mniejsze ryzyko występowania skurczu mięśni stwierdzonego przez lekarza w trakcie wizyty kontrolnej (OR (95%CI)= 0,12 (0,00; 0,91), podczas przyjmowania peryndoprylu w porównaniu z przyjmowaniem amilorydu w połączeniu z hydrochlorotiazylem

PERYNDOPRYL vs RAMIPRYL (porównanie pośrednie przez enalapryl)

Porównanie pośrednie metodą Buchera przeprowadzone w analizie firmy Health Quest wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia bólu głowy (OR=0,11, 95%CI: 0,02; 0,57), osłabienia (OR=0,31; 95%CI: 0,09; 0,98) i zawrotów głowy (OR=0,16, 95%CI: 0,03; 0,89) podczas przyjmowania peryndoprylu w porównaniu z przyjmowaniem ramiprylu. Nie wykazano natomiast znamienych różnic między peryndoprylem i ramiprylem pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Bezpieczeństwo peryndoprylu w leczeniu choroby niedokrwiennej serca

PERYNDOPRYL vs PLACEBO

Opis przyczyn wykluczenia i liczebności pacjentów wycofanych z badania z uwagi na wystąpienie działań niepożądanych zamieszczono w publikacji Fox 2003 (badanie EUROPA). Odsetek pacjentów wycofanych z powodu kaszlu, niedociśnienia lub nietolerancji otrzymywanego leczenia w grupie otrzymujących placebo był IS niższy niż w grupie otrzymujących peryndopryl (dla kaszlu p<0,0001, dla niedociśnienia p<0,0001, dla nietolerancji leczenia p<0,0001). Stosowanie peryndoprylu nie wpływało natomiast na ryzyko wycofania pacjenta z badania w wyniku wystąpienia niewydolności nerek (p=0,51).

PERYNDOPRYL vs ENALAPRYL

W zakresie profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących peryndopryl w dawce 4 mg/dobę a enalapryl w dawce 20 mg/dobę, w częstości występowania takich działań niepożądanych, jak wycofanie z leczenia z powodu zaostrzenia choroby wieńcowej i wycofanie z leczenia z powodu kaszlu.

Bezpieczeństwo peryndoprylu w oparciu o ChPL Vidotin

Często występującymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, zaburzenia widzenia, szumy uszne, niedociśnienie tętnicze oraz objawy związane z niedociśnieniem tętniczym, kaszel, duszność, nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcie, wysypka, świąd, kurcze mięśni, osłabienie.

Podsumowanie – analiza efektywności ekonomicznej

Analiza Health Quest dla zastosowania peryndoprylu w nadciśnieniu tętniczym

W analizie przedstawionej przez firmę Health Quest zastosowano dwa warianty kalkulacji kosztów terapii:

- wariant 1 – koszty terapii oszacowano dla średnich dawek leków stosowanych w badaniach klinicznych, Uwzględniając średnie dobowe dawki z badań klinicznych roczny koszt terapii peryndoprylem z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] natomiast roczny koszt peryndoprylu pod postacią preparatów Prestarium® wyniósł [redacted] w przeliczeniu na jednego pacjenta. [redacted]
- wariant 2 – koszty terapii oszacowano dla średnich dawek leków przepisywanych przez lekarzy w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce (na podstawie danych *IMS Medical Index*). Uwzględniając średnie dawki przepisywane przez lekarzy roczny koszt terapii peryndoprylem z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] natomiast roczny koszt peryndoprylu pod postacią preparatów Prestarium® wyniósł [redacted] w przeliczeniu na jednego pacjenta. Roczna terapia peryndoprylem dla płatnika publicznego była droższa od terapii cilazaprylem, enalaprylem, trandolaprylem i terapii kaptoprylem, natomiast była tańsza od terapii ramiprylem.

Analiza Health Quest dla zastosowania peryndoprylu w chorobie niedokrwiennej serca

W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono artykuł: Redekop et al.: Costs and effects of secondary prevention with perindopril in stable coronary heart disease in Poland: an analysis of the EUROPA study including 1251 Polish patients. *Pharmacoeconomics*. 2008 wraz z komentarzem opracowanym przez firmę HealthQuest.

Wg oszacowania Autorów publikacji, różnica w średniej oczekiwanej długości życia w konsekwencji [redacted]

Analiza Centrum HTA

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Analiza Instytutu Arcana

Wyniki analizy minimalizacji kosztów, przeprowadzonej dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w 10-letnim horyzoncie czasowym pokazują, że terapia peryndoprylem jest strategią droższą w porównaniu z terapią enalaprylem przy założeniu jednakowej skuteczności porównywanych terapii. Koszt inkrementalny wynosi [REDACTED]. Wyniki analizy pokazują także, że peryndopryl jest strategią droższą w porównaniu z terapią preparatem złożonym z amilorydu i hydrochlorotiazynu przy założeniu jednakowej skuteczności porównywanych terapii. Koszt inkrementalny wynosi [REDACTED].

Podsumowanie – analiza wpływu na budżet

Health Quest	Instytut Arcana	Centrum HTA
<p>Zgodnie z przyjętym przez Autorów analizy założeniem o braku zmian w listach leków refundowanych w latach 2011-2013 oraz uwzględniając obowiązujące limity refundacyjne prognozowano, że na refundację inhibitorów ACE w kolejnych latach NFZ wyda mniej [REDACTED] względem roku 2010. W tym na refundację peryndoprylu wydatki NFZ będą mniejsze [REDACTED] w porównaniu z rokiem 2010.</p> <p>W analizie oszacowano wydatki inkrementalne wynikające ze zmiany poziomu limitu refundacyjnego (2009 vs 2010).</p>	<p>Wg przyjętych w analizie założeń w kolejnych latach NFZ będzie ponosił dodatkowe wydatki tytułem refundacji co jest spowodowane tendencją wzrostową całego rynku leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym [REDACTED].</p> <p>W przypadku kontynuacji refundacji peryndoprylu oraz peryndoprylu w połączeniu z indapamidem dodatkowe wydatki ponoszone przez NFZ będą niższe w stosunku do wydatków ponoszonych w przypadku usunięcia rozważanych preparatów z WLR ([REDACTED]).</p> <p>Oszczędności z perspektywy pacjenta wynikające z zaprzestania refundacji peryndoprylu wyniosą [REDACTED] w drugim roku.</p> <p>W analizie przyjęto założenie, że pacjenci leczeni dotychczas peryndoprylem i peryndoprylem w połączeniu z indapamidem po zaprzestaniu refundacji będą przechodzić na terapię preparatami z tej samej grupy - pozostałe inhibitory ACEI oraz diuretyki i pozostałe preparaty złożone.</p>	<p>[REDACTED]</p>

8. Piśmiennictwo

1. A. Szczeklik: Medycyna Praktyczna, Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2010
2. Runge . M. S., Ohman E: Kardiologia Nettera Tom 1, 2009

9. Załączniki

- AW-1 pismo MZ z dnia 29 marca 2010 r. - zlecenie
- AW-2 pismo MZ z dnia 25 sierpnia 2011 r. - termin realizacji zlecenia
- AW-3 pismo MZ z dnia 12 września 2011 r. - nowy termin realizacji zlecenia
- AW-4 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension; The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal (2007) 28, 1462–1536.
- AW-5 T. Zdrojewski, P. Szpakowski, P. Bandosz, A. Pająk, A. Więcek, B. Krupa-Wojciechowska i B. Wyrzykowski; Arterial hypertension in Poland in 2002, Journal of Human Hypertension (2004) 18, 557–562
- AW-6 K. Kawecka-Jaszcz, A. Pośnik-Urbańska, P. Jankowski; Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w zależności od płci w świetle badań epidemiologicznych w Polsce, Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 5, strony 377–383
- AW-7 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok, Nadciśnienie Tętnicze rok 2011, tom 15, nr 2
- AW-8 Wytyczne postępowania w stabilnej dławicy piersiowej, Eksperti Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw postępowania w stabilnej dławicy piersiowej; Kardiologia Polska 2006; 64: 8, str. 825-871.
- AW-9 Wielka Brytania, MHRA, Public Assessment Report, Perindopril tert-butylamine, Decentralised Procedure 2010
- AW-10 Kanada, Summary Basis of Decision (SBD) COVERSYL® (Perindopril arginine) 2006
- AW-11 Stany Zjednoczone, Agency for Healthcare Reserch and Quality (AHRQ); Clinical practice guidelines on arterial hypertension. 2007 update.
- AW-12 Wielka Brytania, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) NICE clinical guideline 127, Hypertension - The clinical management of primary hypertension in adults 2011
- AW-13 Zalecenia ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego - 2007 rok; 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension; Nadciśnienie Tętnicze rok 2007, Suplement D
- AW-14 Stany Zjednoczone, Agency for Healthcare Reserch and Quality (AHRQ); Management of stable angina. A national clinical guideline 2007
- AW-15 Szkocja, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); A national clinical guideline, Management of stable angina 2007
- AW-16 Wielka Brytania, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence); NICE clinical guideline 126, Management of stable angina 2011
- AW-17 Rekomendacja finansowa - HAS 2006
- AW-18 Rekomendacja finansowa - HAS 2008
- AW-19 Rekomendacja finansowa - HAS 2008
- AW-20 Rekomendacja finansowa - SMC 2008
- AW-21 pismo firmy Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o.o. z dnia 12 października 2011 r.
- AW-22 pismo firmy Servier Polska Sp. z o.o z dnia 3 października 2011 r.
- AW-23 pismo firmy KRKA-Polska Sp. z o.o. z dnia 6 października 2011 r.
- AW-24 Finansowanie Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.govt.nz/>
- AW-25 Finansowanie Słowacja - <http://www.sukl.sk/>
- AW-26 Europejskie wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej - wersja skrócona, Czwarta Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i innych towarzystw do spraw prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej; Kardiologia Polska 2008; 66: 4 (supl. 1)
- AW-27 „Analiza efektywności klinicznej peryndoprylu (Prenessa®) w porównaniu z enalaprylem oraz amilorydem w połączeniu z hydrochlorotiazylem w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym; Instytut Arcana Sp. z o.o.: ██████████ Kraków 2010.
- AW-28 „Peryndopryl (preparat Prenessa®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego - analiza ekonomiczna”, Instytut Arcana Sp. z o.o.: ██████████ ██████████ Kraków 2010.
- AW-29 „Peryndopryl w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca, Analiza kliniczna”; HealthQuest Sp. z o.o.: ██████████ ██████████; Warszawa 2010.
- AW-30 „Peryndopryl w nadciśnieniu tętniczym, Analiza kliniczna”; HealthQuest Sp. z o.o.: ██████████ ██████████ ██████████ Warszawa 2010
- AW-31 „Peryndopryl, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia” HealthQuest Sp. z o.o.: ██████████ ██████████ ██████████ Warszawa 2011

- AW-32 „Peryndopryl w nadciśnieniu tętniczym, Analiza minimalizacji kosztów” HealthQuest Sp. z o.o.: [redacted]; Warszawa 2011.
- AW-33 „Zastosowanie preparatu Vidotin® (perindopryl) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i stabilnej choroby wieńcowej, Analiza problemu decyzyjnego”; Centrum HTA: [redacted] Kraków 2010.
- AW-34 „Analiza kliniczna preparatu Vidotin® (perindopryl), stosowanego w terapii nadciśnienia tętniczego i stabilnej choroby wieńcowej w porównaniu do wybranych komparatorów, Przegląd systematyczny medycznych baz danych”; Centrum HTA: [redacted] Kraków 2010.
- AW-35 „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o braku finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vidotin® (perindopryl) w Polsce”; Centrum HTA: [redacted] Kraków 2010.
- AW-36 „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego dla stosowania peryndoprylu (Vidotin®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej w warunkach polskich, Analiza minimalizacji kosztów, Zestawienie kosztów”; Centrum HTA: [redacted]; Kraków 2010.
- AW-37 Charakterystyka Produktu Leczniczego Vidotin®
- AW-38 A. Tykarski, A. Posadzy-Mańczyńska, B. Wyrzykowski, M. Kwaśniewska, A. Pająk, K. Kozakiewicz, S. Rywik, G. Broda; Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ, Kardiologia Polska 2005; 63: 6 (supl. 4)
- AW-39 Rocznik demograficzny 2010, Główny Urząd Statystyczny
- AW-40 Charakterystyka Produktu Leczniczego Prenessa® 4 mg
- AW-41 Charakterystyka Produktu Leczniczego Prenessa® 2 mg, 4 mg
- AW-42 Charakterystyka Produktu Leczniczego Prenessa® 8 mg
- AW-43 Charakterystyka Produktu Leczniczego Prestarium® 5mg
- AW-44 Charakterystyka Produktu Leczniczego Prestarium® 10mg
- AW-45 Europejskie zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego: stanowisko Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2009; Nadciśnienie Tętnicze rok 2010, tom 14, nr 1
- AW-46 Finansowanie Belgia <http://www.inami.fgov.be/>
- AW-47 Karta oceny zgodności ocenianego raportu z obowiązującymi wytycznymi AOTM oraz poziomu wiarygodności raportu - Prenessa®
- AW-48 Karta oceny zgodności ocenianego raportu z obowiązującymi wytycznymi AOTM oraz poziomu wiarygodności raportu - Prestarium®
- AW-49 Karta oceny zgodności ocenianego raportu z obowiązującymi wytycznymi AOTM oraz poziomu wiarygodności raportu - Vidotin®
- AW-50 M. Holecki, J. Szewieczek, J. Chudek; Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors beyond lowering blood pressure - are they important for doctors?; Pharmacological Reports, 2011, 63, 740-751.
- AW-51 „Peryndopryl (preparat Prenessa®) oraz peryndopryl + indapamid (preparat Co-Prenessa®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego - analiza wpływu na system ochrony zdrowia”; Instytut Arcana [redacted] Krakow 2010 - sfinansowany i przeprowadzony na zlecenie: KRKA Polska Sp. z o.o.
- AW-52 pismo MZ z dnia 7 października 2011 r. - nowy termin realizacji zlecenia
- AW-53 opinia eksperta - [redacted]
- AW-54 opinia eksperta - [redacted]
- AW-55 Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2008 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
- AW-56 Redekop et al.: Costs and effects of secondary prevention with perindopril in stable coronary heart disease in Poland: an analysis of the EUROPA study including 1251 Polish patients. Pharmacoeconomics. 2008.
- AW-57 Peryndopryl (Prestarium®) w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca: analiza ekonomiczna; [redacted] HealthQuest. Komentarz do artykułu Redekop 2008.