



## Rekomendacja nr 78/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
z dnia 24 października 2011 r.

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych  
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki  
zdrowotnej „leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby  
wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych  
zawierających substancję czynną perindoprilum”**

Prezes Agencji rekomenduje zmianę poziomu i sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum” polegającą na utworzeniu jednej grupy limitowej dla wszystkich zarejestrowanych i dopuszczonych do obrotu inhibitorów konwertazy angiotensyny.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadną zmianę poziomu i sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum” polegającą na utworzeniu jednej grupy limitowej dla wszystkich zarejestrowanych i dopuszczonych do obrotu inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Peryndopryl jest lekiem o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie we wskazaniach: leczenie nadciśnienia tętniczego oraz leczenie stabilnej choroby wieńcowej. Wyniki większości zidentyfikowanych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania peryndoprylu jednoznacznie wskazują, że jego efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania są porównywalne z efektywnością kliniczną i bezpieczeństwem pozostałych leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Prezes Agencji, tym samym uważa za wskazane, utworzenie jednej grupy limitowej dla wszystkich zarejestrowanych i dopuszczonych do obrotu leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny.

### Problem zdrowotny

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. Dane WHO (ang. *World Health Organization*) wskazują, że nadciśnienie tętnicze zajmuje pierwsze miejsce wśród przyczyn zgonów na świecie.<sup>2</sup>

Nadciśnienie tętnicze, czyli podwyższone ciśnienie krwi, w zależności od etiologii dzieli się na pierwotne (o nieznanym przyczynie; > 90% przypadków) oraz wtórne (o znanej 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.<sup>2</sup>

Na nadciśnienie tętnicze w Polsce choruje około 36% populacji w wieku od 20 do 75 lat, czyli około 9 858 384 osób. Częstość nadciśnienia tętniczego jest istotnie większa u mężczyzn (42,1%) niż u kobiet (32,9%). 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.<sup>2</sup>

Choroba niedokrwienna 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. Pierwszym objawem choroby wieńcowej (częściej u kobiet niż u mężczyzn), może być dławica piersiowa, może też pojawić się u chorych po przebytych wcześniejszym ostrym zespole wieńcowym lub zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej.<sup>2</sup>

Dławica piersiowa stabilna (stabilna choroba wieńcowa) 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.<sup>2</sup>

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. Zapadalność wynosi 2-4/1000, a chorobowość 20-40/1000. Zazwyczaj pojawia się po 40. roku życia u mężczyzn i 50. roku życia u kobiet, przy czym częstość występowania dławicy rośnie gwałtownie z wiekiem u obu płci.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

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 (*blood pressure*) do wartości prawidłowych lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Terapię rozpoczyna się od jednego leku tylko w przypadku nadciśnienia tętniczego pierwszego stopnia (ciśnienie skurczowe: 40-159 mmHg, i/lub rozkurczowe 90-99 mmHg). W nadciśnieniu tętniczym drugiego i trzeciego stopnia leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych.<sup>2</sup>

#### **NADCIŚNIENIE TĘTNICZE**

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok wskazują, że w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym 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 tętniczym z uszkodzeniami narządowymi, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie

z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, chorobą nerek i w nadciśnieniu tętniczym 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 wskazują peryndopryl, jako lek preferowany w I i w II rzucie leczenia choroby niedokrwiennej serca.<sup>2</sup>

#### STABILNA CHOROBA WIEŃCOWA

Wytyczne postępowania w stabilnej dławicy piersiowej z 2006 r. Ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw postępowania w stabilnej dławicy piersiowej wskazują, że celem farmakologicznego leczenia stabilnej dławicy piersiowej jest poprawa jakości życia chorych poprzez zmniejszenie ciężkości i/lub częstości występowania objawów oraz poprawa rokowania. Zaleca się stosowanie: leków przeciwplatek, statyn, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), hormonalną terapię zastępczą,  $\beta$ -adrenolityki, blokery kanału wapniowego. Wytyczne wymieniają peryndopryl, jako jeden z leków możliwych do stosowania w leczeniu chorych ze stabilną dławicą piersiową.<sup>2</sup>

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  $\beta$ -adrenolityki, CCB i organiczne azotany: azotany krótko działające, azotany długo działające,  $\beta$ -adrenolityki, blokery kanału wapniowego (CCB), leki otwierające kanały potasowe (nikorandil), inne leki: iwabradyna, trimetazydyna, randazylna.<sup>2</sup>

#### Opis wnioskowanego świadczenia

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę, ACE). Enzym konwertujący, czyli kinaza, jest egzopeptydazą, 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*.<sup>2</sup>

Wskazania zarejestrowane: leczenie nadciśnienia tętniczego, leczenie objawowej niewydolności serca, leczenie stabilnej choroby wieńcowej.<sup>2</sup>

Wskazania, których dotyczy wniosek: leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindopryl.<sup>2</sup>

Preparaty oparte na substancji czynnej perindopryl 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.<sup>2</sup>

#### Efektywność kliniczna

W celu określenia efektywności klinicznej peryndoprylu oceniono materiały przedstawione przez podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindopryl (Vidotin®, Prenessa® oraz Prestarium®), których celem była:

- w leczeniu nadciśnienia tętniczego:

- ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa peryndoprylu (Prestarium®) w monoterapii w porównaniu z monoterapią innymi inhibitorami konwertazy angiotensyny: enalaprylem, kaptoprylem, trandolaprylem, cilazaprylem i ramiprylem 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 efektów klinicznych (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: enalaprylu, ramiprylu, lizynoprylu w stabilnej chorobiewieńcowej oraz enalaprylu, ramiprylu, lizynoprylu, trandolaprylu i chinaprylu w terapii nadciśnienia tętniczego.
- w leczeniu choroby niedokrwiennej serca:
  - ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa peryndoprylu (Prestarium®) w zmniejszaniu ryzyka incydentów sercowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową po przebyłym 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.<sup>2</sup>

#### Skuteczność peryndoprylu w leczeniu NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Badania wykazały, że peryndopryl vs 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  $\leq 90$  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  $\leq 90$  mmHg.<sup>2</sup>

Peryndopryl vs enalapryl: w większości opisanych punktów końcowych brak jest istotnych statystycznie (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).<sup>2</sup>

Peryndopryl vs kaptopryl: w większości opisanych punktów końcowych brak jest IS różnic między grupami, z wyjątkiem rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze tradycyjnym (pozycja stojąca i siedząca) i zmiany rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze tradycyjnym (przewagę peryndoprylu).<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

Peryndopryl w porównaniu do ramiprylu – poprzez wspólny komparator placebo – nie zidentyfikowano IS różnic dla ocenianych punktów końcowych.<sup>2</sup>

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/dobę) w porównaniu do trandolaprylu (2 mg/dobę) 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 uznali, iż nie ma podstaw do stwierdzenia IS różnic pomiędzy trandolaprylem a peryndoprylem.<sup>2</sup>

Peryndopryl vs amiloryd z hydrochlorotiazylem vs lizynopryl (porównanie pośrednie): wykazano brak IS różnic w obrębie ocenianych punktów końcowych.<sup>2</sup>

Skuteczność peryndoprylu w leczeniu CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA

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.<sup>2</sup>

Analizując złożone punkty końcowe, peryndopryl (8 mg/doba) w porównaniu do placebo okazał się preparatem skuteczniejszym zmniejszając ryzyko wystąpienia: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończzonego zgonem lub zatrzymania akcji serca z reanimacją zakończoną sukcesem; zgonu, zawału serca niezakończzonego 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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

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: ryzyka zgonu, ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych; ryzyka zawału serca zakończonego lub niezakończzonego zgonem; ryzyka udaru mózgu; ryzyka wystąpienia niewydolności serca wymagającej hospitalizacji; ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończzonego zgonem lub zatrzymania akcji serca z reanimacją zakończoną sukcesem; ryzyka zgonu, zawału serca niezakończzonego zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej i zatrzymania akcji serca; ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu; ryzyka zawału serca bez załamka Q w okresie obserwacji wynoszącym 4,2 lat.<sup>2</sup>

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 zakończonego lub niezakończzonego zgonem; zawału serca zakończonego lub niezakończzonego zgonem u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddanych rewaskularyzacji bez wcześniejszego zawału serca; zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończzonego zgonem lub zatrzymania akcji serca z reanimacją zakończoną sukcesem w okresie obserwacji 4,2 lat.<sup>2</sup>

Peryndopryl vs enalapryl: zaobserwowano skuteczność peryndoprylu (4-8 mg/dzień) w terapii chorych na stabilną chorobę niedokrwienną serca w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia złożonych punktów końcowych: 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 niedokrwienna 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 ( $p=0,0002$ ). 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 ( $p=0,002$ ), a zastosowanie leczenia u 100 chorych przez okres 4,2 roku pozwoliłoby zapobiec jednej hospitalizacji. 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.<sup>2</sup>

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). 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.<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Bezpieczeństwo peryndoprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego

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.<sup>2</sup>

Peryndopryl vs enalapryl: pacjenci przyjmujący enalapryl IS częściej przerywali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami przyjmującymi peryndopryl. Nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości odnotowanych w badaniach innych zdarzeń niepożądanych.<sup>2</sup>

Peryndopryl vs kaptopryl; brak IS różnicy między grupami pod względem zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu.<sup>2</sup>

Peryndopryl vs cilazapryl: 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 oraz zmęczenia podczas przyjmowania peryndoprylu w porównaniu z przyjmowaniem cilazaprylu.<sup>2</sup>

Peryndopryl vs amiloryd z hydrochlorotiazylem: wykazano mniejsze ryzyko występowania skurczu mięśni stwierdzonego przez lekarza w trakcie wizyty kontrolnej podczas przyjmowania peryndoprylu w porównaniu z przyjmowaniem amilorydu w połączeniu z hydrochlorotiazylem.<sup>2</sup>

Peryndopryl vs ramipryl (porównanie pośrednie przez enalapryl): Porównanie pośrednie metodą Buchera wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia bólu głowy, osłabienia i zawrotów głowy 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.<sup>2</sup>

Bezpieczeństwo peryndoprylu w leczeniu choroby niedokrwiennej serca

Peryndopryl vs placebo: 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 ( $p=0,51$ ).<sup>2</sup>

Peryndopryl vs enalapryl: w zakresie profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących peryndopryl w dawce 4 mg/dobę a grupą przyjmujących 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.<sup>2</sup>

Dane o bezpieczeństwie stosowania perindoprylu w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Vidotin®: Często występującymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia odśrodkowego, 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.<sup>2</sup>

### **Efektywność kosztowa**

W celu określenia efektywności ekonomicznej peryndoprylu oceniono przedstawione przez podmioty odpowiedzialne materiały, których celem była w:

- w leczeniu nadciśnienia tętniczego:
  - 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.
- w leczeniu 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.
  - 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.<sup>2</sup>

### **Dla zastosowania peryndoprylu w leczeniu NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO**

Porównując go z innymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, wobec braku istotnych klinicznie różnic odnośnie większości ocenianych punktów końcowych, zastosowano dwa warianty analizy minimalizacji kosztów.

W wariantcie 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 Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wyniósł ■■■ zł, natomiast roczny koszt peryndoprylu pod postacią preparatów Prestarium® wyniósł ■■■ zł 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.

W wariantcie 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 ■■■ zł, natomiast roczny koszt peryndoprylu pod postacią preparatów Prestarium® wyniósł ■■■ zł 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.<sup>2</sup>

Oceniając opłacalność terapii peryndoprylem dla populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w 10-letnim horyzoncie czasowym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, której wyniki pokazują, że terapia peryndoprylem jest strategią droższą w porównaniu z terapią enalaprylem przy założeniu jednakowej skuteczności porównywanych terapii. Koszt inkrementalny wynosi ■■■ zł. Wyniki analizy pokazują także, że peryndopryl jest strategią droższą w porównaniu z terapią preparatem złożonym z amiloridu i hydrochlorotiazynu przy założeniu jednakowej skuteczności porównywanych terapii. Koszt inkrementalny wynosi ■■■ zł.<sup>2</sup>

Oceniając zasadność ekonomiczną stosowania peryndoprylu (Vidotin®) wykazano, że z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ+pacjent) w horyzoncie analizy 1 roku i w przeliczeniu na 1 pacjenta stosowanie preparatu Vidotin® w leczeniu nadciśnienia tętniczego, wiąże się z oszczędnościami w porównaniu z stosowaniem komparatorów (wg dawkowania zgodnego z): chinaprylu (ChPL i DDD), trandolaprylu (DDD), generycznego peryndoprylu (ChPL i DDD) od ■■■ do ■■■ zł oraz z dodatkowymi kosztami, w porównaniu ze stosowaniem komparatorów (wg dawkowania zgodnego z): enalaprylu (ChPL i DDD), lizynoprylu (ChPL i DDD), ramiprylu (ChPL i DDD), trandolaprylu (ChPL) od ■■■ do ■■■ zł.<sup>2</sup>

Z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie analizy 1 roku i w przeliczeniu na 1 pacjenta stosowanie preparatu Vidotin® w leczeniu nadciśnienia tętniczego wiąże się z oszczędnościami w porównaniu z stosowaniem komparatorów (wg dawkowania zgodnego z ChPL i DDD): lizynoprylu, ramiprylu od ■■■ zł do ■■■ zł oraz z dodatkowymi kosztami, w porównaniu z stosowaniem komparatorów (wg dawkowania zgodnego z ChPL i DDD): chinaprylu, enalaprylu, trandolaprylu, generycznych odpowiedników peryndoprylu od ■■■ zł do ■■■ zł.<sup>2</sup>

Dla zastosowania peryndoprylu w leczeniu CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA

Według oszacowania autorów przedstawionego w ramach analizy ekonomicznej artykułu Redekop, różnica w średniej oczekiwanej długości życia w konsekwencji stosowania peryndoprylu zamiast placebo wynosi 0,182, zaś koszty inkrementalne związane z terapią peryndoprylem w porównaniu z placebo wynoszą 1 983 zł. ICER = 10 896 zł/LYG.<sup>2</sup>

Oceniając zasadność ekonomiczną stosowania peryndoprylu (Vidotin®) wykazano, że z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ+pacjent) w horyzoncie analizy 1 roku i w przeliczeniu na 1 pacjenta stosowanie preparatu Vidotin® w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej wiąże się z oszczędnościami, w porównaniu z stosowaniem komparatorów (wg dawkowania zgodnego z): generycznego peryndoprylu (ChPL i DDD) od ■■■ do ■■■ zł oraz z dodatkowymi kosztami, w porównaniu z stosowaniem komparatorów (wg dawkowania zgodnego z): enalaprylu (wg badania klinicznego Krysiak 2008 i DDD), lizynoprylu (DDD), ramiprylu (DDD) od ■■■ do ■■■ zł.<sup>2</sup>

Z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie analizy 1 roku i w przeliczeniu na 1 pacjenta stosowanie preparatu Vidotin® w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej wiąże się z oszczędnościami, w porównaniu z stosowaniem komparatorów (według dawkowania zgodnego z DDD): lizynoprylu, ramiprylu od ■■■ do ■■■ zł oraz wiąże się z dodatkowymi kosztami, w porównaniu ze stosowaniem komparatorów (według dawkowania zgodnego z): enalaprylu (według badania klinicznego: Krysiak 2008 i DDD), lizynoprylu (DDD), ramiprylu (DDD), generycznych odpowiedników peryndoprylu (ChPL i DDD) od ■■■ do ■■■ zł.<sup>2</sup>

### **Wpływ na system ochrony zdrowia**

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia stosowania peryndoprylu oceniano:

- wpływ na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, refundacji peryndoprylu, bez względu na wskazanie przy utrzymaniu dotychczasowego sposobu finansowania.

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 o ■■■ zł, ■■■ zł



i █████ zł względem roku 2010. W tym na refundację peryndoprylu wydatki NFZ będą mniejsze o █████ zł w 2011 roku, █████ zł w 2012 roku i o █████ zł w 2013 w porównaniu z rokiem 2010. W analizie oszacowano wydatki inkrementalne wynikające ze zmiany poziomu limitu refundacyjnego (2009 vs 2010).<sup>2</sup>

- wydatki NFZ oraz pacjenta w przypadku kontynuacji refundacji leku Prenessa® (peryndopryl) oraz Co-Prenessa® (peryndopryl+indapamid) stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

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. Według 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 tętnicznym (prognozowany wzrost sprzedaży w przeliczeniu na liczbę sprzedanych DDD/DD w stosunku do roku 2010: 5% w 2011 roku oraz 8% w 2012 r.). 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 listy leków refundowanych WLR (spadek wydatków o █████ zł w pierwszym roku oraz █████ zł w drugim roku). Oszczędności z perspektywy pacjenta wynikające z zaprzestania refundacji perindoprylu wyniosą █████ zł w pierwszym roku oraz █████ zł w drugim roku.<sup>2</sup>

- konsekwencje 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.

Według założeń przyjętych przez autorów z analizy wynika, iż brak finansowania ze środków publicznych preparatów peryndoprylu wiąże się z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego wynoszącymi od █████ zł w roku pierwszym, do dodatkowych kosztów na poziomie █████ zł w roku trzecim. Z perspektywy pacjenta oszczędności wyniosą od █████ zł w roku pierwszym do █████ zł w roku trzecim.<sup>2</sup>

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

MHRA (Wielka Brytania-2010) Public Assessment Report. Peryndopryl w dawce 2,4,8 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 przebyli 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.<sup>2</sup>

Summary Basis of Decision (SBD, Kanada, 2006) Peryndopryl argininy (Coversyl) może być użyty w leczeniu łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia oraz w leczeniu łagodnej do umiarkowanej zastoinowej niewydolności serca.<sup>2</sup>

### **NADCISNIENIE TĘTNICZE**

Agency for Healthcare Research and Quality (USA),(AHRQ-2007)(update). Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego u pacjentów bez współistniejącej choroby obejmuje: 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.<sup>2</sup>

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) (clinical guideline 127, Hypertension - The clinical management of primary hypertension in adults 2011). W etapie 1. leczenia osób w wieku poniżej 55 lat zaleca: terapię 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. U osób w wieku powyżej 55 lat oraz ciemnoskórych

pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego w każdym wieku zaleca się terapię 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,  $\beta$ -blokerzy 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  $\beta$ -blokerem i istnieje potrzeba dodatnia drugiego leku, zalecane jest dodanie blokera kanału wapniowego, a nie diuretyku tiazydowego w celu redukcji ryzyka zachorowania na cukrzycę.

W etapie 2. leczenia zaleca się 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 – osoby ciemnoskóre pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego.

Etap 3. leczenia obejmuje 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 rozważenie podania czwartego leku przeciwnadciśnieniowego i/lub zasięgnięcie opinii ekspertów.<sup>2</sup>

Zalecenia ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego (2007 rok Guidelines for the Management of Arterial Hypertension) wskazują, 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),  $\beta$ -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensynowego mogą odpowiednio obniżyć 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.<sup>2</sup>

#### STABILNA CHOROBA WIEŃCOWA

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ-Management of stable angina 2007) zaleca w monoterapii:  $\beta$ -blokerzy (I linia), blokerzy kanału wapniowego, pochodne dihydropirydyny, podjęzykowe tabletki lub spray triazotan glicerolu, blokerzy kanału wapniowych, długo działające azotany lub nikorandyl - u pacjentów, którzy nie tolerują  $\beta$ -blokerów, w leczeniu skojarzonym blokerzy kanału wapniowego +  $\beta$ -blokerzy, w zapobieganiu nowym zdarzeniom naczyniowym: aspirynę i statyny, inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE).<sup>2</sup>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN - Management of stable angina 2007) zaleca monoterapię dla złagodzenia objawów dławicy piersiowej przy użyciu:  $\beta$ -blokerów, aktywatorów kanału potasowego, azotanów lub inne leki: iwabradynę, lub terapia skojarzoną przy użyciu: blokerów kanału wapniowego +  $\beta$ -blokerzy lub azotany lub nikorandil + inny lek przeciwdławicowy. W zapobieganiu nowym zdarzeniom naczyniowym zaleca leki przeciwplatekcyjne, statyny, inhibitory ACE.<sup>2</sup>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) w dokumencie Clinical guideline (126) on management of stable angina 2011 rekomenduje w prewencji i leczeniu epizodów dławicy piersiowej stosowanie krótko-działających azotanów. W profilaktyce wtórnej: aspiryna - lek przeciwplatekcyjny, inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) u osób ze stabilną chorobą wieńcową i cukrzycą, statyny. W pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie:  $\beta$ -blokerów, lub blokerów kanału wapniowego. Wybór leku zależy od współistniejących schorzeń, przeciwwskazań i preferencji osobistych. W rutynowym leczeniu pierwszej linii stabilnej dławicy piersiowej nie zaleca się stosowania leków innych niż  $\beta$ -blokerzy lub blokerzy kanału wapniowego. W przypadku braku tolerancji  $\beta$ -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.<sup>2</sup>

#### Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Haute Autorité de Santé (HAS,2006) rekomenduje finansowanie ze środków publicznych peryndoprylu (Coversyl) we wskazaniach: nadciśnienie tętnicze oraz objawowa niewydolność serca na poziomie 65%. Następnie w 2008 r. rekomenduje umieszczenie 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 w leczeniu nadciśnienia tętniczego, leczeniu objawowej niewydolności serca, stabilnej chorobie wieńcowej: zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i/lub rewaskularyzacją, a produkt leczniczy Biocoversyl (peryndopryl arginine) w leczeniu nadciśnienia i objawowej niewydolności serca.<sup>2</sup>

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2008), produkt leczniczy Coversyl Arginine (peryndopryl arginine) rekomenduje we wskazaniach: nadciśnienie tętnicze i objawowa niewydolność serca. 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.<sup>2</sup>

#### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29 marca 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-233/GB/10) oraz pisma z dnia 25 sierpnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-455/GB/11), 12 września 2011 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-5/GB/11) i 7 października 2011 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-9/GB/11), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „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 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr nr 93/2011 z dnia 24 października 2011 r. w zakresie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum”.

#### Piśmiennictwo

- 1.Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 93/2011 z dnia 24 października 2011 r. w zakresie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum”.
- 2.Raport Nr: AOTM-OT-0369. Peryndopryl stosowany w monoterapii w leczeniu nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
3. Errata do Raportu.