



Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, czerwiec 2017

[REDACTED]

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	10
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	11
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	11
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO	13
2.3. DIAGNOSTYKA I PRZEBIEG NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO	14
2.4. EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO.....	19
2.5. CEL I SPOSOBY LECZENIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO	25
2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	30
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	37
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	37
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	38
4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	41
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	42
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO	42
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYŚCІ PRZY AOTMIT I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AOTMIT	42
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	43
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	44
7.1. WNIOSKOWANY SPOSÓB FINANSOWANIA OCENIANEJ TECHNOLOGII	44
7.2. KALKULACJA CEN I WYSOKOŚCI LIMITU FINANSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO CANDEZEK COMBI®	47
7.3. SPOSÓB FINANSOWANIA I KOSZT STOSOWANIA OPCJONALNYCH TECHNOLOGII LEKOWYCH	49
7.4. RYNEK SPRZEDAŻY TECHNOLOGII OPCJONALNEJ	51
8. BIBLIOGRAFIA	53
9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW	57
10. ANEKS	58
10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	58
10.2. MOŻLIWE POŁĄCZENIA KLAS LEKÓW HIPOTENSYJNYCH.....	60
11. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	61

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ABPM	ang. <i>Ambulatory Blood Pressure Monitoring</i> ; Ambulatoryjny (24-godzinny) pomiar ciśnienia tętniczego
ACE	ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> ; Enzym konwertujący angiotensynę
ACEI	ang. <i>Inhibitor Angiotensin Converting Enzyme</i> ; Inhibitor konwertazy angiotensyny
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	ang. <i>Angiotensin Receptors Blockers</i> ; Antagoniści receptora angiotensyny II
ASH	ang. <i>American Society of Hypertension</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
AT1	Angiotensyna 1
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChSN	Choroba sercowo-naczyniowa
DBP	ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i> ; Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi
EKG	ang. <i>Electrocardiography</i> ; Elektrokardiografia
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> ; Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESH	ang. <i>European Society of Hypertension</i> ; Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HDL	ang. <i>High-density Lipoprotein</i> ; Lipoproteiny o dużej gęstości
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
ISH	ang. <i>International Society of Hypertension</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
JBS	ang. <i>Joint British Societies</i> ; Połączone Brytyjskie Towarzystwa Naukowe
JNC	ang. <i>Joint National Committee</i> ; Narodowy Komitet do Zapobiegania, Wykrywania, Oceny i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego działający w ramach Amerykańskiego Departamentu Zdrowia
LDL	ang. <i>Low-density Lipoprotein</i> ; Lipoproteiny o małej gęstości
MDRD	ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> ; Wzór służący do obliczania filtracji kłębuszkowej
mm Hg	Milimetry słupa rtęci

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
NATPOL	Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynn timer Rzyzka Chorób Układu Krążenia
NHANES III	ang. <i>National Health and Nutrition Examination Survey III</i> ; Akronim badania dotyczącego częstości występowania nadciśnienia tętniczego w populacji amerykańskiej
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
POLKARD	Narodowy Program Wyrównywania Dostępności do Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego
PP400M	Polski Projekt 400 Miast
Ptkardio	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
RAA	ang. <i>Renin Angiotensin Aldosterone System</i> ; Układ renina-angiotensyna-aldosteron
SBP	ang. <i>Systolic Blood Pressure</i> ; Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SUN	Subkliniczne uszkodzenia metaboliczne
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WOBASZ Senior	Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności w podeszłym wieku
ZM	Zespół metaboliczny

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŚNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w odniesieniu do produktu złożonego: kandesartan + amlodypina (produkt leczniczy Candezek Combi®) wskazanego w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) w ramach wykazu leków refundowanych w analizowanym wskazaniu.

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie produktu złożonego: kandesartan + amlodypina (produkt leczniczy Candezek Combi®),

(C) komparator (interwencja alternatywna stosowana w analizowanym wskazaniu), który stanowi podanie kandesartanu i amlodypiny w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii), co produkt złożony: kandesartan + amlodypina,

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (średnia zmiana ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych, odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę

ciśnienia tętniczego krwi: skurczowe ciśnienie tętnicze <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze <90 mm Hg, stosowanie się pacjentów do zaleceń leczenia, odpowiedź na leczenie: skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <90 mm Hg i/lub spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >10 mm Hg i/lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >20 mm Hg) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: działań niepożądanych oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych krwi i moczu, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Nadciśnienie tętnicze definiowane jest jako podwyższone ciśnienie krwi (skurczowe ≥ 140 mm Hg i rozkurczowe ≥ 90 mm Hg) w układzie tętniczym krążenia dużego [25], [56]. W zależności od etiologii choroba nadciśnieniowa dzieli się na postać pierwotną (samoistne nadciśnienie) i wtórną. Pierwotne nadciśnienie tętnicze definiowane jest jako trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego, spowodowanego szeregiem różnych genetycznych i środowiskowych czynników, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego i stanowi ponad 90% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego [56]. Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, a w konsekwencji zwiększonego ryzyka zgonu [64]. Szacuje się, że u ponad 25% ludności świata występuje nadciśnienie tętnicze [61] i charakteryzuje się wyraźną tendencją wzrostową [76]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych (około 1/3) przyczyn zgonów na świecie obok palenia tytoniu oraz hipercholesterolemii [61], [66], co odpowiada 17 milionom zgonów rocznie w populacji światowej [68]. W Polsce problem nadciśnienia tętniczego dotyczył blisko 9,5 mln osób (32%) w 2011 roku [71]. Na podstawie wstępnych szacunków określono, że liczba osób, które wymagają stosowania duoterapii z ARB i antagonisty wapnia może wynosić od 349 tys. do 424 tys. osób w Polsce [70], [71], [87], [88]. Wzrost liczby zachorowań na nadciśnienie tętnicze wiąże się przyczynowo ze zwiększaniem się liczby

osób w podeszłym wieku, skuteczniejszym leczeniem, wcześniejszym rozpoznaniem choroby i niekorzystnym stylem życia (nadwaga i otyłość, duże spożycie soli, niska aktywność fizyczna, dieta z małą zawartością potasu, spożywanie alkoholu) [26], [76].

Celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z powodu ryzyka naczyniowo-sercowego, czyli uzyskanie i utrzymanie docelowych i rekomendowanych wartości ciśnienia tętniczego krwi, wydłużenie czasu życia oraz poprawa jakości życia pacjentów [11], [26], [64], [67]. Do podstawowych metod leczenia nadciśnienia tętniczego zalicza się postępowanie mające na celu zmianę stylu życia (normalizacja masy ciała, zmniejszenie obwodu pasa, odpowiednia dieta, zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększenie aktywności fizycznej [11], [25] ([10], [12]), [58]), zwalczanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz stosowanie leczenia farmakologicznego [56], [64]. W ramach leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego wyróżnić można 5 głównych grup leków: diuretyki tiazydowe, beta-adrenolityki (β -blokery), antagoniści kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), leki blokujące receptor angiotensyny (ARB). W leczeniu nadciśnienia tętniczego może być stosowana monoterapia lub leczenie skojarzone (politerapia) [11], [14], [18], [19], [21]-[23], [25] ([10], [12]), [26], [32], [57], jednak większość pacjentów wymaga połączenia co najmniej dwóch leków w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego krwi, a 15-30% co najmniej trzech leków [11], [25] ([10], [12]), [30], [31], [56].

Produkt leczniczy Candezek Combi® zawiera połączenie antagonisty receptora angiotensyny – kandesartanu oraz antagonisty kanału wapniowego – amlodypiny. **Kandesartan oraz amlodypina są substancjami o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego oraz redukcji ryzyka chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych i charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa** [4], [9], [15], [20], [41], [42]. W chwili obecnej, na polskim rynku dostępne są dwa preparaty złożone zawierające kandesartan i amlodypinę: produkt leczniczy Candezek Combi® oraz Caramlo® (Zentiva). Produkty te w chwili obecnej nie są refundowane [5].

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie terapii skojarzonej (politerapii), w przypadku niedostatecznej skuteczności monoterapii [11], [14], [18], [19], [21]-[23], [25] ([10], [12]), [26], [32], [57] również w postaci preparatów złożonych [11], [25] ([10], [12]), [26]. Ponadto, **wytyczne praktyki klinicznej rekomendują wśród preferowanych kombinacji leków te z zastosowaniem leku z grupy ARB (np. kandesartan) i z grupy antagonistów kanału wapniowego (np. amlodypina) w terapii nadciśnienia tętniczego** [11], [14], [18], [19], [22], [25] ([10], [12]), [26], [32], [57]. Wytyczne podkreślają, że stosowanie preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Ponadto, stosowanie preparatów złożonych w mniejszych dawkach zwiększa skuteczność hipotensyjną, a jednocześnie minimalizuje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zależnych od wielkości dawki tych leków [11].

Do chwili obecnej (stan na: czerwiec 2017 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Prezes AOTMiT **nie wydali żadnych stanowisk czy rekomendacji** w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu złożonego: kandesartan + amlodypina w analizowanym wskazaniu [3]. Podobnie żadna światowa agencja oceny technologii medycznych nie wydała do tej pory rekomendacji odnośnie finansowania ze środków publicznych kandesartanu z amlodypiną (produkt złożony lub politerapia).

WNIOSKI REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH PROBLEMU DECYZYJNEGO	DOTYCZĄCE	ASPEKTÓW ANALIZY
--	-----------	---------------------

W opracowaniu rozważono finansowanie produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony kandesartan i amlodypina) ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” przy uwzględnieniu następujących wariantów:

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



- potraktowanie produktu Candezek Combi® jako jedynego odpowiednika produktu złożonego kandesartanu i amlodypiny i utworzenie odrębnej grupy limitowej dla ocenianego produktu,
- potraktowanie produktu Candezek Combi® jako kolejnego odpowiednika kandesartanu i związane z tym włączenie go do istniejącej grupy limitowej 45.0.

Potencjalny dodatkowy efekt związany ze stosowaniem produktu leczniczego Candezek Combi® w miejsce monoterapii kandesartanem, zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 2 oraz ust. 3 pkt. 1 ustawy o refundacji [37], może świadczyć o braku zasadności kwalifikacji ocenianego produktu złożonego jako kolejnego odpowiednika kandesartanu. Na tej podstawie, w ramach podstawowej analizy ekonomicznej oraz w wariantach podstawowym i wariantach dodatkowych wpływ na budżet uwzględniono wpisanie produktu leczniczego Candezek Combi® do nowej, osobnej grupy limitowej, z odpłatnością 30% świadczeniobiorcy określoną zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 4 ustawy o refundacji [37].

Proponowane przez Podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto produktu leczniczego Candezek Combi® wynoszą:

[REDACTED]

Koszt dziennej dawki produktu Candezek Combi® (koszt 1 tabletki; ang. *Daily Dose*; DD) wyniósł:

[REDACTED]

Ustalono, że stosowanie składników terapii skojarzonej stanowiącej komparator dla produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) jest współfinansowane ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków [5]. Koszt dziennej terapii skojarzonej kandesartanem z amlodypiną w dawce 8 mg + 5 mg, 8 mg + 10 mg, 16 mg + 5 mg oraz 16 mg + 10 mg wynosi odpowiednio: 0,4924 PLN, 0,6355 PLN, 0,8308 PLN oraz 0,9739 PLN z perspektywy płatnika publicznego i 0,3953 PLN, 0,4589 PLN, 0,5356 PLN oraz 0,5992 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy.

[REDACTED]

Maksymalna dostępność rynkowa tabletek składników produktu złożonego (amlodypina, kandesartan) o zawartości substancji czynnej jak w produkcie złożonym (8 mg lub 16 mg kandesartan oraz 5 mg lub 10 mg amlodypina) została określona na poziomie 29 287 244 dziennych dawek, co daje prawie 1 milion opakowań zawierających 30 tabletek.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do produktu złożonego: kandesartan + amlodypina (produkt leczniczy Candezek Combi[®], kapsułki twarde) wskazanego w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Candezek Combi[®] (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) w ramach wykazu leków refundowanych w analizowanym wskazaniu.

Analiza problemu decyzyjnego ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania produktu złożonego: kandesartan + amlodypina w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Candezek Combi[®] (produkt złożony: kandesartan + amlodypina).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Candezek Combi[®], produkt złożony: kandesartan + amlodypina) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) lub rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*; HTA), dotyczących produktu złożonego: kandesartan + amlodypina oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej technologii lekowej (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, produkt leczniczy Candezek Combi®), stanowią dorośli pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach [4].

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Nadciśnienie tętnicze definiowane jest jako podwyższone ciśnienie krwi w układzie tętniczym krążenia dużego [56]. Za prawidłowe przyjmuje się wartości ciśnienia tętniczego skurczowego <140 mm Hg oraz rozkurczowego <90 mm Hg (wartości optymalne ciśnienia tętniczego wynoszą odpowiednio <120 i <80 mm Hg) [25] (polskie tłumaczenie wytycznych [10], [12]), [56].

W zależności od etiologii choroba nadciśnieniowa dzieli się na postać pierwotną (samoistne nadciśnienie) i wtórną. Pierwotne nadciśnienie tętnicze definiowane jest jako trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowanego szeregiem różnych genetycznych i środowiskowych czynników, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. Natomiast, nadciśnienie wtórne charakteryzuje się znaną przyczyną. Do najważniejszych przyczyn wtórnego nadciśnienia tętniczego można zaliczyć: choroby nerek, choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego, koarktacja aorty, stan przedzucawkowy lub rzucawka, ostry stres, zespół obturacyjnego bezdechu sennego, zwiększoną objętość płynu wewnątrznaczyniowego, choroby układu nerwowego, substancje toksyczne oraz niektóre leki [56].

Należy podkreślić, że nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Utrzymujące się dłuższy czas wysokie wartości ciśnienia tętniczego prowadzą do powikłań narządowych i rozwoju choroby wieńcowej, niewydolności serca, nerek oraz udarów mózgu, a w konsekwencji zwiększonego ryzyka zgonu [64].

Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego została opracowana przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. *European Society of Hypertension*; ESH) oraz Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*; ESC) [25] i przyjęta w Polsce przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [12] oraz Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (Ptkardio) [10]. Zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w poniższej tabeli wartość progowa do rozpoznania nadciśnienia tętniczego wynosi 140/90 mm Hg [25] ([10], [12]), [56]. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO) i Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. *International Society of Hypertension*; ISH) również uznały wartość ciśnienia tętniczego krwi 140/90 mm Hg za granicę oddzielającą ciśnienie prawidłowe od podwyższonego [23].

Tabela 1. Klasyfikacja wartości ciśnienia tętniczego według zaleceń *European Society of Hypertension* i *European Society of Cardiology* (ESH/ESC), przyjęta w Polsce przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [25] ([10], [12]), [56].

Kategoria	Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]		Rozkurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]
Ciśnienie optymalne	<120	i	<80
Ciśnienie prawidłowe	120-129	i/ lub	80-84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130-139	i/ lub	85-89
Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia (łagodne)	140-159	i/ lub	90-99
Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia (umiarkowane)	160-179	i/ lub	100-109
Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia (ciężkie)	≥180	i/ lub	≥110
Izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe	≥140	i	<90

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację nadciśnienia tętniczego opracowaną przez Narodowy Komitet do Zapobiegania, Wykrywania, Oceny i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego działający w ramach Amerykańskiego Departamentu Zdrowia (ang. *Joint National Committee*; JNC) na podstawie VII raportu [72].

Tabela 2. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego według *Joint National Committee* (JNC) [72].

Kategoria	Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]		Rozkurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]
Ciśnienie prawidłowe	<120	i	<80
Stan przednadciśnieniowy	120–139	lub	80–89
Stopień 1. nadciśnienia	140–159	lub	90–99
Stopień 2. nadciśnienia	≥160	lub	≥100

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje nadciśnienie pierwotne w rozdziale IX „Choroby układu krążenia (I00-I99)” w podrozdziale

„Choroby nadciśnieniowe (I10–I15)”. Nadciśnienie pierwotne sklasyfikowane zostało pod kodem I10 „Samoistne (pierwotne) nadciśnienie” [83].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Nadciśnienie tętnicze zalicza się do grupy schorzeń o niejednorodnej etiologii [58]. Blisko w 95% przypadków tego schorzenia nie udaje się ustalić przyczyny jego wystąpienia i wówczas określa się je mianem nadciśnienia pierwotnego (samoistnego) [58]. Pierwotne nadciśnienie tętnicze uznawane jest za chorobę cywilizacyjną [61], [62]. Może występować osobno lub towarzyszyć innym chorobom takim jak: hiperlipidemia, otyłość trzewna, nietolerancja glukozy lub cukrzyca typu II [62], [64]. Za prawdopodobne przyczyny rozwoju choroby można uznać genetyczne uwarunkowania, bądź środowiskowe zaburzenia działania jednego lub kilku układów biorących udział w regulacji ciśnienia tętniczego krwi [56].

Zaledwie u około 5% pacjentów zaburzenia ciśnienia spowodowane są określonym procesem chorobowym, w tym przypadku mówimy o wtórnym nadciśnieniu tętniczym. Do przyczyn powstania wtórnego nadciśnienia tętniczego można zaliczyć: obturacyjny bezdech senny, choroby mięszu nerek, przeszczep nerek, zwężenie tętnic/tętnicy nerkowej, pierwotny hiperaldosteronizm (choroba Conna), leki i środki chemiczne (niesteroidowe leki przeciwzapalne, cyklosporyna, doustne leki antykoncepcyjne, glikokortykoidy), a także w mniejszym stopniu inne schorzenia np.: nadczynność tarczycy, niedokrwistość, niedomykalność aortalna [63].

Do najważniejszych czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego można zaliczyć: czynniki genetyczne oraz modyfikowalne czynniki stylu życia takie jak: nadmierne spożycie soli oraz nasyconych kwasów tłuszczowych, niskie spożycie potasu, magnezu i wapnia, nadwaga i otyłość, mała aktywność fizyczna, nadmierne spożycie alkoholu i kofeiny, palenie tytoniu, nadmierny stres [56], [61], [64].

Czynniki genetyczne: Wysokość ciśnienia tętniczego zależy od wielu genów, z których każdy z osobna wywiera niewielki wpływ na ostateczny fenotyp. Do genów biorących udział w mechanizmach regulacji ciśnienia krwi, które mogą odpowiadać za predyspozycje do rozwoju nadciśnienia tętniczego należą między innymi geny kodujące różne składowe układu renina-angiotensyna-aldosteron, receptory AT₁ oraz angiotensyny II [56]. Dodatkowo, wpływ na powstanie nadciśnienia tętniczego może mieć mutacja zachodząca w obrębie genu 11β-HSD2, mutacje receptora mineralokortykosteroidów, zaburzenia genu czynnika wzrostu fibroblastów typu 1, mutacje genu angiotensynogenu, rodzinny hiperaldosteronizm typu I i II, zespół Gordona, substytucje metioniny w pozycji 235 w łańcuchu polipeptydowym angiotensynogenu, gen kodujący konwertazę angiotensyny [60].

Czynniki środowiskowe: modyfikacja stylu życia w postaci: zmiany diety, zwiększenia aktywności fizycznej, normalizacji masy ciała pozwala na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz redukcję stosowanych dawek leków hipotensyjnych [61]. Występująca nadwaga i otyłość sprzyja powstawaniu nadciśnienia tętniczego. Tkanka tłuszczowa jest ważnym organem endokrynnym, wytwarzającym m.in. hormony presyjne. Nadmierna masa ciała wpływa także na rozwój zaburzeń metabolicznych (m.in.: insulinooporności, hiperinsulinomii), zaburzeń lipidowych i cukrzycy [64].

Istotną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego odgrywają takie czynniki jak [56]:

- układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) – poprzez działanie angiotensyny II i aldosteronu następuje wpływ na układ sercowo-naczyniowy, gospodarkę wodno-elektrolitową oraz ośrodkowy układ nerwowy; wszystkie składowe elementy układu RAA konieczne do wytwarzania angiotensyny II znajdują się w nerkach oraz w ścianie serca i naczyń mózgu, tkance tłuszczowej oraz innych tkankach,
- układ współczulny – należy do grupy układów, które są odpowiedzialne za krótkoterminową zmienność ciśnienia tętniczego; układ współczulny wpływa również na wysokość ciśnienia długoterminowo; wzmożona działalność układu współczulnego prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego w wyniku zwiększenia między innymi pojemności minutowej serca, oporu obwodowego, wolemii, wydzielania reniny i aktywności układu RAA,
- peptydowe hormony natriuretyczne – hormony te wytwarzane są między innymi w sercu, nerkach, naczyniach czy mózgu; efektem działania peptydów natriuretycznych jest utrzymywanie się stałej wysokości ciśnienia krwi poprzez przeciwdziałanie różnym mechanizmom powodującym jego wzrost: rozkurcz naczyń, zwiększenie filtracji kłębuszkowej, nadmierne wydalanie sodu i wody oraz hamowanie działania angiotensyny II i aldosteronu,
- substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyniowy – komórki śródbłonek uwalniają substancję, które rozszerzają (tlenek azotu) i kurczą (endoteliny) naczynia.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że działania przestawionych powyżej czynników ryzyka są ze sobą ściśle powiązane na zasadach sprzężeń zwrotnych ulegających zaburzeniu w przebiegu nadciśnienia tętniczego, co w efekcie prowadzi do ustalenia ciśnienia krwi na wyższym poziomie [56].

2.3. DIAGNOSTYKA I PRZEBIEG NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

2.3.1. DIAGNOSTYKA

Postępowanie diagnostyczne pierwotnego nadciśnienia tętniczego obejmuje [56]:

- określenie wysokości ciśnienia tętniczego krwi,
- ustalenie przyczyny występującego nadciśnienia – pierwotne lub wtórne,
- ocenę innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego,

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



- wykrycie ewentualnie występujących powikłań narządowych wraz z oceną ich stopnia zaawansowania,
- zdiagnozowanie ewentualnych chorób współistniejących,
- określenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (u chorych na nadciśnienie tętnicze zaleca się korzystanie z karty ryzyka opracowanej przez ESH i ESC; por. tabela 3).

Tabela 3. Karta ryzyka sercowo-naczyniowego opracowana przez ESH i ESC [25] (za [56]).

Ciśnienie tętnicze [mm Hg]					
Inne czynniki ryzyka, SUN lub choroba	Prawidłowe SBP 120-129 i/ lub DBP 80-84	Wysokie prawidłowe SBP 130-139 i/ lub DBP 85-89	Stopień 1. SBP 140-159 i/ lub DBP 90-99	Stopień 2. SBP 160-179 i/ lub DBP 100-109	Stopień 3. SBP \geq 180 i/ lub DBP \geq 110
Bez innych czynników ryzyka	Ryzyko przeciętne	Ryzyko przeciętne	Małe ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Duże ryzyko dodane
1-2 czynniki ryzyka	Małe ryzyko dodane	Małe ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Bardzo duże ryzyko dodane
\geq3 czynników ryzyka, ZM, SUN lub cukrzyca	Umiarkowane ryzyko dodane	Duże ryzyko dodane	Duże ryzyko dodane	Duże ryzyko dodane	Bardzo duże ryzyko dodane
Potwierdzona ChSN lub choroba nerek	Bardzo duże ryzyko dodane	Bardzo duże ryzyko dodane	Bardzo duże ryzyko dodane	Bardzo duże ryzyko dodane	Bardzo duże ryzyko dodane

ChSN – choroba sercowo-naczyniowa; DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe; SUN – subkliniczne uszkodzenie narządowe; ZM – zespół metaboliczny.

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego należy opierać na co najmniej 2 pomiarach ciśnienia krwi, które wykonywane są podczas 2-3 wizyt zaplanowanych w odstępach kilku miesięcy (w przypadku nieznacznie podwyższonych wartości ciśnienia) lub kilku tygodni lub dni (w przypadku, gdy wartości ciśnienia są znacznie podwyższone, stwierdzono powikłania narządowe lub ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest duże lub bardzo duże) [56], [58]. Gdy wyniki pomiaru odbiegają bardzo od siebie (ponad 10 mm Hg) należy dokonać trzeciego pomiaru, a wyniki uśrednić. Różnice w pomiarach ciśnienia tętniczego krwi są szczególnie zauważalne u osób z zaburzeniem rytmu serca np. migotaniem przedsionków [66].

Pomiar ciśnienia krwi może być dokonywany tradycyjnie w gabinecie lekarskim, w domu lub metodą automatycznego 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi (ang. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*, ABPM) [65].

Tabela 4. Nadciśnienie tętnicze na podstawie pomiarów ciśnienia przeprowadzanych o różnych porach dnia i w różnych miejscach, opracowane przez ESH i ESC [25] ([10], [12]).

Kategoria		Ciśnienie skurczowe [mm Hg]		Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]
Pomiar ciśnienia w gabinecie lub przychodni		≥140	i/ lub	≥90
Ambulatoryjny pomiar ciśnienia	w ciągu dnia (lub czuwania)	≥135	i/ lub	≥85
	w nocy (lub w czasie snu)	≥120	i/ lub	≥70
	średnia w ciągu doby	≥130	i/ lub	≥80
Domowy pomiar ciśnienia		≥135	i/ lub	≥85

Należy również pamiętać o tzw. „nadciśnieniu białego fartucha” – izolowanym nadciśnieniu tętniczym w gabinecie lekarskim – przejawiającym się wyższymi wartościami pomiaru ciśnienia tętniczego krwi w warunkach szpitalnych niż w warunkach domowych oraz o tzw. „nadciśnieniu zamaskowanym” – izolowanym nadciśnieniu tętniczym w pomiarze ambulatoryjnym – przejawiającym się prawidłowymi wartościami pomiaru ciśnienia tętniczego krwi w gabinecie lekarskim, a nieprawidłowymi poza warunkami klinicznymi [25] ([10], [12]), [58], [65].

Badanie podmiotowe (wywiady) powinno uwzględniać: moment pierwszego rozpoznania nadciśnienia tętniczego, wartości ciśnienia tętniczego obecnie i w przeszłości, a także leki hipotensyjne stosowane obecnie i w przeszłości. Szczególną uwagę należy zwracać na informacje mogące wskazywać na wtórne postaci nadciśnienia. Kobiety należy pytać o nadciśnienie związane z ciążą. Nadciśnienie prowadzi do zwiększonego ryzyka powikłań nerkowych i sercowo-naczyniowych, zwłaszcza jeżeli występują choroby współistniejące, dlatego u wszystkich pacjentów należy zbierać dokładne wywiady dotyczące chorób układu sercowo-naczyniowego, umożliwiające ocenę globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, z uwzględnieniem chorób współistniejących, takich jak: cukrzyca, objawów klinicznych lub wywiadów niewydolności serca, choroby wieńcowej lub choroby tętnic obwodowych, wad zastawkowych serca, kołatań serca, incydentów omdleń, a także zaburzeń neurologicznych, zwłaszcza udarów mózgu i incydentów przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, rodzaj i czas trwania choroby nerek. Należy oceniać stosowanie nikotyny i występowanie zaburzeń lipidowych. Wywiady rodzinne wskazujące na przedwczesne występowanie nadciśnienia tętniczego i/lub chorób układu sercowo-naczyniowego są ważnym pierwszym wskaźnikiem rodzinnej (uwarunkowanej genetycznie) predyspozycji do nadciśnienia i chorób układu sercowo-naczyniowego, mogącym skłonić do przeprowadzenia klinicznie wskazanych testów genetycznych [25] ([10], [12]).

Badanie przedmiotowe obejmuje ustalenie lub potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego, określenie aktualnej wartości ciśnienia tętniczego, przesiewową ocenę w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia i pogłębienie szacunkowej oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. U wszystkich pacjentów należy osłuchiwać tętnice szyjne, serce i tętnice nerkowe. Stwierdzenie szmeru powinno

skłaniać do dalszej diagnostyki (ultrasonografia tętnic szyjnych, echokardiografia lub ultrasonografia tętnic nerkowych w zależności od umiejscowienia szmeru). U pacjenta w pozycji stojącej należy ocenić wzrost, masę ciała i obwód pasa, a następnie obliczyć wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*; BMI). Badanie palpacyjne tętna i osłuchiwanie serca może ujawnić zaburzenia rytmu. U wszystkich pacjentów należy zmierzyć częstość rytmu serca w spoczynku, ponieważ jego zwiększenie wskazuje na podwyższone ryzyko choroby serca. Niemiarowe tętno powinno nasuwać podejrzenie migotania przedsionków, które może być nieme klinicznie [25] ([10], [12]).

Dodatkowo, badania pomocnicze wykorzystywane przy diagnostyce i rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego obejmują [25] ([10], [12]), [56]:

- badania rutynowe:
 - morfologia krwi obwodowej (stężenie hemoglobiny i/lub hematokryt),
 - stężenie w surowicy: sodu, potasu, glukozy (na czczo), kreatyniny (oszacowanie przesączania kłębuszkowego za pomocą wzoru MDRD), kwasu moczowego, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL (ang. *High-density Lipoprotein*) i LDL (ang. *Low-density Lipoprotein*) oraz trójglicerydów,
 - badanie ogólne moczu (badanie mikroskopowe, badanie białka w moczu za pomocą testu paskowego, mikroalbuminuria),
 - EKG – może ujawnić cechy przerostu i przeciążenia lewej komory,
- badania uzupełniające (w zależności od wywiadów, wyników badania przedmiotowego i wyników rutynowych badań dodatkowych):
 - stężenie hemoglobiny glikowanej (jeżeli stężenie glukozy w osoczu > 5,6 mmol/l (102 mg/dl) lub wcześniejsze rozpoznanie cukrzycy),
 - ilościowa ocena białkomoczu (jeżeli dodatni wynik testu paskowego), stężenie potasu i sodu w moczu oraz ich stosunek,
 - domowe i ambulatoryjne pomiary ciśnienia,
 - echokardiografia, monitorowanie holterowskie w przypadku zaburzeń rytmu serca,
 - ultrasonografia tętnic szyjnych, ultrasonografia tętnic obwodowych/jamy brzusznej,
 - pomiar prędkości fali tętna, pomiar wskaźnika kostkowo-ramiennego,
 - badanie dna oka,
- rozszerzona diagnostyka:
 - dalsze poszukiwanie cech uszkodzenia mózgu, serca, nerek i naczyń, obowiązkowe w przypadku nadciśnienia opornego lub powikłanego,
 - poszukiwanie wtórnych postaci nadciśnienia, jeżeli wskazują na to wywiady, badanie przedmiotowe lub wyniki rutynowych bądź uzupełniających badań dodatkowych.

2.3.2. PRZEBIEG

Obraz kliniczny niepowikłanego pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest mało charakterystyczny. W większości przypadków nadciśnienie tętnicze przez okres wielu lat ma charakter bezobjawowy [56]. Podejrzanie wystąpienia nadciśnienia tętniczego mogą nasuwać występujące objawy takie jak: poranne bóle głowy, zwłaszcza w okolicy potylicy, nudności, wymioty, nadmierna nerwowość, bezsenność, łatwe męczenie się [56], [59]. Dodatkowo do objawów sugerujących wystąpienie nadciśnienia tętniczego można zaliczyć: kołatanie serca, objawy wieńcowe (ból i pieczenie za mostkiem), zawroty głowy, zaczerwienienie twarzy, szyi lub klatki piersiowej. Głównym objawem nadciśnienia tętniczego są podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi: skurczowego powyżej 139 mm Hg, a rozkurczowego powyżej 89 mm Hg [59].

W ramach monitorowania stanu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaleca się wizyty kontrolne:

- 1) 2-4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia hipotensyjnego,
- 2) 4 tygodnie po zmianie schematu leczenia,
- 3) co 3 miesiące po uzyskaniu docelowych wartości ciśnienia tętniczego [84].

2.3.3. ROKOWANIE

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą przewlekłą i może mieć różny przebieg. U części chorych przez długi okres czasu choroba ma charakter chwiejny i nie powoduje powikłań narządowych, natomiast u innych pacjentów od początku ma charakter utrwalony i prowadzi do wielu następstw [56]. Jeżeli nadciśnienie tętnicze jest rozpoznane odpowiednio wcześniej i jest odpowiednio leczone, ryzyko powikłań nie jest duże. W przeciwnym wypadku może dojść do rozwoju powikłań, z których najgroźniejszymi są udar mózgu oraz zawał mięśnia sercowego. Nieleczone lub nieodpowiednio leczone nadciśnienie tętnicze przyspiesza rozwój miażdżycy, może powodować uszkodzenie nerek i ich niewydolność. Nadciśnienie tętnicze uszkadza także narząd wzroku, może spowodować nawet jego utratę [9]. Podwyższone ciśnienie tętnicze powoduje zwiększone ryzyko zgonu z powodu naczyniowego. Ciśnienie skurczowe wyższe o 20 mm Hg/ rozkurczowe wyższe o 10 mm Hg wiąże się z około 2-krotnie większym ryzykiem zgonu. Obniżenie ciśnienia tętniczego (nawet w niewielkim stopniu) ściśle koreluje ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonu [56].

2.3.4. JAKOŚĆ ŻYCIA

W badaniach dotyczących jakości życia łagodne i/lub umiarkowane nadciśnienie tętnicze stanowi model asymptomatycznej choroby układu sercowo-naczyniowego, która wymaga długotrwałej terapii,

a leczenie najczęściej nie powoduje natychmiastowego, bezpośrednio odczuwanego przez pacjenta efektu, lecz jedynie pozwala na uniknięcie lub opóźnienie rozwoju późnych powikłań [85], [86].

Jakość życia osób chorujących na nadciśnienie tętnicze jest uwarunkowana wieloczynnikowo. Badania populacyjne wykazały, że jakość życia osób z nadciśnieniem pierwotnym jest niższa od osób zdrowych o 10-20% [85]. Niższy poziom oceny jakości życia u pacjentów z nadciśnieniem stwierdzono przede wszystkim w zakresie funkcjonowania fizycznego, aktywności związanej ze stanem zdrowia, energii życiowej i ogólnej oceny zdrowia [86]. Dalsze analizy wykazały jednak, że różnice w jakości życia w odniesieniu do osób zdrowych występują wyłącznie w przypadku nadciśnienia powikłanego, natomiast jakość życia chorych z nadciśnieniem niepowikłanym nie różniła się istotnie statystycznie od osób zdrowych [85], [86].

2.4. EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Szacuje się, że ponad 25% ludności świata ma ciśnienie tętnicze równe lub przekraczające wartości 140/90 mm Hg, co stanowi kryterium rozpoznania nadciśnienia tętniczego [61]. Nadciśnienie tętnicze występuje bisko u 30% populacji osób dorosłych i charakteryzuje się wyraźną tendencją wzrostową w ostatnich latach w wielu krajach uprzemysłowionych [76]. Nadciśnienie pierwotne (samoistne) nie posiadające jednoznacznej przyczyny, spowodowane różnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi stanowi ponad 90% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego [56]. W 2000 roku nadciśnienie tętnicze notowano u 26,6% dorosłych w całej populacji [66], natomiast w 2008 roku nadciśnienie tętnicze występowało u 40% osób powyżej 25. roku życia [68]. Oszacowano, iż do 2025 roku liczba chorych z nadciśnieniem tętniczym wzrośnie do 29% dorosłych osób z populacji ogólnej [66]. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej waha się między 30-45% i ulega zwiększeniu wraz z wiekiem [25] ([10], [12]). Należy podkreślić, że powyższe różnice w częstości występowania nadciśnienia tętniczego wynikają z różnych źródeł informacji. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie obok palenia tytoniu oraz hipercholesterolemii [61], [66]. Choroby serca ogółem odpowiadają za 17 milionów zgonów rocznie w populacji światowej [68], z czego 7,5 miliona to zgodny z powodu podwyższonego ciśnienia [90].

2.4.1. EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO W POLSCE

Na podstawie danych pochodzących z wyników badania o akronimie NATPOL (Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynn timerzyka Chorób Układu Krążenia) określono, że w Polsce problem nadciśnienia tętniczego dotyczył blisko 9 mln osób (29-30%) w 2002 roku [61], [66], [71] i wzrósł do 9,5 mln osób (32%) w 2011 roku [71]. Badania populacyjne przeprowadzone w ramach programu o akronimie POLKARD (Narodowy Program Wyrównywania Dostępności do Profilaktyki i Leczenia Chorób

Układu Sercowo-Naczyniowego) w 2009 roku potwierdziły, że nadciśnienie tętnicze występuje u 30% osób w Polsce [70]. Należy wspomnieć, że blisko 30% chorych żyje w nieświadomości istnienia choroby nadciśnieniowej [70], [71]. Inne dane mówią o tym, że w Polsce z nadciśnieniem tętniczym żyje około 42% populacji między 35. a 64. rokiem życia. Powyżej 60. roku życia odsetek ten waha się na poziomie 60% populacji, a powyżej 80. roku życia wynosi ponad 70% ogółu społeczeństwa w podeszłym wieku [76]. W badaniu o akronimie WOBASZ Senior (Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności) u osób powyżej 74. roku życia nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 80% przebadanych osób [70]. Wyniki badania PolSenior, które przeprowadzono na reprezentatywnej grupie prawie 6 tys. Polaków powyżej 64. roku życia wykazały, że nadciśnienie tętnicze rozpoznawane na podstawie wywiadu oraz podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego krwi ($\geq 140/90$ mm Hg), stwierdza się u 76% starszych osób (78% kobiet i 72% mężczyzn). Największą częstość występowania nadciśnienia tętniczego stwierdzono u osób w wieku 70–74 lat, u których nadciśnienie obserwowano u 82% kobiet i 75% mężczyzn. W starszych grupach wiekowych częstość nadciśnienia tętniczego stopniowo malała, ale nawet u osób powyżej 89. roku życia odsetek chorych na nadciśnienie był wysoki (67% kobiet i 58% mężczyzn). Trzy czwarte osób w wieku podeszłym z nadciśnieniem tętniczym jest świadomych swojej choroby, a 70% tej grupy jest leczonych hipotensyjnie. Skuteczność leczenia nadciśnienia tętnicze poprawiła się i aktualnie prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego krwi stwierdza się u 25% starszych osób z nadciśnieniem tętniczym, nieco częściej u kobiet niż mężczyzn (26% vs 21%). Szacuje się, że w ciągu najbliższej dekady występowanie nadciśnienia tętniczego wzrośnie u mężczyzn o około 9%, a u kobiet nawet o 13% [26]. W 2016 r. opublikowane zostały kolejne wyniki badania PolSenior uzyskane na podstawie analizy 4944 pacjentów [89]. Rozpowszechnienie nadciśnienia (wartość ciśnienia $\geq 140/90$ mmHg) wśród Polskich dorosłych w wieku od 65 roku życia wyniosło 78,2% (95% CI: 76,4-79,8%) wśród kobiet i 70,1% (95% CI: 68,2-71,8%) wśród mężczyzn. Rozpowszechnienie nadciśnienia malało wraz z wiekiem i wynosiło 66,7% wśród kobiet i 60,1% wśród mężczyzn w wieku od 90 roku życia.

Wzrost liczby zachorowań na nadciśnienie tętnicze wiąże się przyczynowo ze zwiększaniem się liczby osób w podeszłym wieku, skuteczniejszym leczeniem i coraz wcześniejszą wykrywalnością choroby w jej początkowych etapach [26], [76]. Znaczenie ma też niekorzystny styl życia związany z takimi czynnikami jak: epidemia nadwagi i otyłości, duże spożycie soli, niska aktywność fizyczna, dieta z małą zawartością potasu, spożywanie alkoholu. Do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi z wiekiem przyczynia się także proces starzenia naczyń, charakteryzujący się zwiększeniem sztywności dużych tętnic, wzrostem oporu obwodowego, pogorszeniem funkcji śródbłonka. Istotne znaczenie ma także pogorszenie funkcji nerek oraz wzrost insulinooporności [26]. Na podstawie raportu Europejskiego Biura Regionalnego Światowej Organizacji Zdrowia, w Polsce w 2003 roku z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego zmarło 2,5 razy więcej osób niż w krajach ówczesnej Unii Europejskiej [79]. Choroby sercowo-naczyniowe są nadal głównym zagrożeniem zdrowia w Polsce [70].

W Polskim Projekcie 400 Miast (PP400M) realizowanym w latach 2003-2005 uczestniczyło 2 900 osób pochodzących z 311 polskich miast i otaczających je wsi (liczących do 8 000 mieszkańców). U 62,5% pacjentów obserwowano wartość ciśnienia tętniczego krwi: skurczowego ≥ 140 mm Hg i rozkurczowego ≥ 90 mm Hg (podczas pierwszej wizyty). Dodatkowo, nowo zdiagnozowani pacjenci z nadciśnieniem tętniczym stanowili 30,5% wszystkich uczestników, częściej nadciśnienie tętnicze rozpoznano u mężczyzn. Niemal połowa analizowanych mężczyzn (49%) należała do grupy podwyższonego ryzyka z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, wśród kobiet odsetek ten był ponad 4-krotnie mniejszy (11%). Potencjalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u wszystkich osób z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego do 139 mm Hg mogłoby obniżyć odsetek mężczyzn z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych do 38%, a kobiet do 1%. Wyniki badania wskazują, iż większość z analizowanych pacjentów po próbie modyfikacji stylu życia będzie wymagała również farmakoterapii [80], [81].

W badaniu NATPOL 2011 wykazano, że w Polsce nadciśnienie tętnicze jest skutecznie leczone u 26%, leczone nieskutecznie u 36%, rozpoznane i nieleczone u 9% oraz nierozpoznane u 30% osób. W porównaniu do roku 2002 zanotowano dwukrotny wzrost liczby osób leczonych skutecznie (z 12% do 26%) oraz spadek liczby osób leczonych nieskutecznie, rozpoznanych i nieleczonych przypadków nadciśnienia tętniczego, a także nierozpoznanych przypadków nadciśnienia tętniczego [71]. Ponadto wykazano, że w grupie chorych z rozpoznaniem i leczonym nadciśnieniem tętniczym skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego krwi wzrosła z 22% do 42%, a odsetek osób leczonych nieskutecznie obniżył się z 78% do 58% [69]. W 2011 roku w porównaniu do 2002 roku odnotowano również zbliżony odsetek osób z nadciśnieniem tętniczym (odpowiednio: 32% vs 30%). Podsumowując, Autorzy badania zauważyli znaczną poprawę skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce [71].

Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga stosowania leczenia skojarzonego w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego [11], [25] ([10], [12]). W badaniu o akronimie DETENT wykazano, że w Polsce 90,3% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosuje co najmniej 2 leki [31], a u co najmniej 15-30% chorych niezbędne jest stosowanie co najmniej 3 leków hipotensyjnych [30], [56]. Niewątpliwie poprawa skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce jest związana z dynamicznym rozwojem rynku farmaceutycznego, a w szczególności szerszym stosowaniem hipotensyjnych preparatów złożonych. Jak wynika z danych *Information Management System* od 2008 roku do roku 2011 obserwuje się dynamiczny wzrost stosowania hipotensyjnych produktów złożonych. W 2011 roku sprzedaż roczna wyniosła 7,6 miliona opakowań [69]. Warto również podkreślić, że złożone produkty hipotensyjne zdobywają coraz większą popularność w terapii leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce ze względu na dodatkowe korzyści jakie przynoszą m.in. w zakresie wytrwałości terapeutycznej, poprawy współpracy chorego z lekarzem, uproszczenia schematu

leczenia, zmniejszenia liczby stosowanych tabletek, wzmocnienia efektu hipotensyjnego i addycyjnego/synergistycznego, ograniczenia występowania działań niepożądanych oraz niższych kosztów terapii [67], [28], [29].

Na podstawie przedstawionych w niniejszym rozdziale danych oraz dodatkowych informacji obliczono potencjalną liczebność populacji docelowej (por. tabela poniżej).

Tabela 1. Potencjalna liczebność populacji docelowej.

Parametr	Wartość	Źródło
Liczebność populacji w Polsce	38,4 mln	Główny Urząd Statystyczny, www.stat.gov.pl
Odsetek osób z nadciśnieniem w Polsce	32%	NATPOL [71]
	30%	[70]
Nierozpoznane	30%	[70][71]
Rozpoznane i nieleczone	9%	[71]
Liczba osób leczonych z nadciśnieniem w Polsce	7,0 – 7,5 mln	-
Leczone skutecznie	26%	[71]
Leczone nieskutecznie	36%	[71]
Liczba osób leczona nieskutecznie (A)	2,7 – 2,7 mln	-
Odsetek duoterapii	31,6%	[88]
Liczba osób poddanych duoterapii (B)	2,2 – 2,4 mln	-
Wykorzystanie antagonistów receptora angiotensyny (ARB)	15,7%	[87]
Wykorzystanie antagonistów wapnia	28,1%	[87]
Liczba osób leczona ARB	349 – 424 tys.	Dolna wartość na podstawie B, górna wartość na podstawie A
Liczba osób leczona antagonistami wapnia	624 – 758 tys.	

Na podstawie wstępnych szacunków określono, że liczba osób które wymagają stosowania duoterapii z ARB i antagonisty wapnia może wynosić od 349 tys. do 424 tys. osób w Polsce.

2.4.2. EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO NA ŚWIECIE

Nadciśnienie tętnicze występuje w populacji z różną częstością w zależności od regionu geograficznego. Na obszarze Azji i Afryki nadciśnienie tętnicze występuje u około 7-15% populacji, natomiast w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej u 15-30% dorosłych [66].

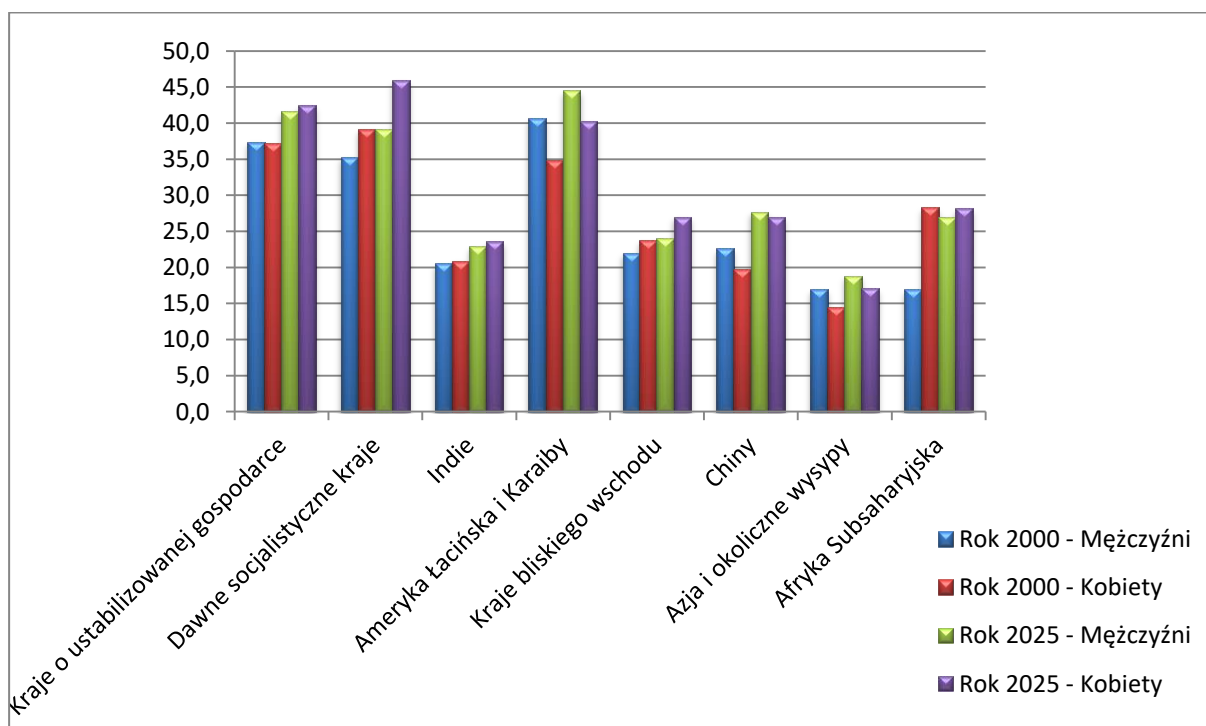
Kraje uprzemysłowione, takie jak: Stany Zjednoczone, Kanada czy Australia, charakteryzują się wysoką częstością występowania nadciśnienia tętniczego, dotyczącą 25-50% ogólnej populacji. Równie wysokie wskaźniki zachorowalności na nadciśnienie tętnicze obserwuje się w Japonii, w krajach Afryki Zachodniej i Południowej. Tak duże rozpowszechnienie tej choroby w powyższych rejonach może świadczyć o predyspozycjach genetycznych mieszkańców tych regionów do występowania nadciśnienia tętniczego krwi. Jednocześnie wśród takich krajów jak Chiny, państwa

Afryki Wschodniej, czy niektóre kraje Pacyfiku obserwuje się niską częstość występowania nadciśnienia tętniczego [79].

Z powodu wzrostu liczby ludności świata i jej starzenia się, liczba osób z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym wzrosła z 600 mln (1980 rok) do blisko 1 mld w 2008 roku [78]. Inne dane mówią o 1 mld chorych na nadciśnienie tętnicze w roku 2000, a według szacunków liczba ta w 2025 roku może sięgnąć 1,56 mld ludności świata [47].

Analiza przeprowadzona przez WHO wykazała, że występowanie podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi jest najwyższe w Afryce i wynosi 46% populacji ogólnej. Na terenie obu Ameryk, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi dotyczy 35% populacji, a nadciśnienie tętnicze częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (odpowiednio 39% i 32%) [78].

Poniżej na wykresie zaprezentowano częstość występowania nadciśnienia tętniczego u osób w wieku 20 lat i starszych, z podziałem na regiony świata i płeć w roku 2000 i prognozowaną na 2025 rok [41].



Rysunek 1. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w 2000 roku i jego prognozyka w 2025 roku z podziałem na płeć i różne regiony świata [41]

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w poszczególnych krajach europejskich kształtuje się na różnym poziomie. Największą częstość występowania nadciśnienia tętniczego odnotowano w Niemczech (55% - 1997-1999 rok), Finlandii (49% - 1997 rok), Hiszpanii (47% - 1990 rok), Wielkiej

Brytanii (42% - 1998), Szwecji (1990 rok) oraz we Włoszech (1998 rok) (po 38%). Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Stanach Zjednoczonych (28% - 1988-1994 rok) i Kanadzie (27% - 1986-1992 rok) była prawie o połowę niższa niż w Niemczech. Średnia częstość występowania nadciśnienia tętniczego wyniosła 44,2% w przypadku krajów europejskich i 27,6% w przypadku krajów Ameryki Północnej. Średnie ciśnienie tętnicze krwi skurczowe i rozkurczowe wśród osób w wieku 35-74 lat było również wyższe w krajach europejskich (136/83 mm Hg), niż w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych (127/77 mm Hg) [41], [73], [74]. Rozpowszechnienie występowania nadciśnienia tętniczego w Wielkiej Brytanii w latach 2010-2011 raportowane było na poziomie 13,6% [40].

Badanie obejmujące okres od roku 1975 do 2015, uwzględniające 19,1 milionów dorosłych z całego świata wykazały, że w 2015 r. podwyższone ciśnienie tętnicze obserwowane było u 24,1% (21,4-27,1) mężczyzn i 20,1% kobiet (17,8-22,5) na świecie. Rozpowszechnienie podwyższonego ciśnienia tętniczego spadło na przestrzeni analizowanych lat w krajach o wysokim dochodzie i w niektórych krajach o średnim dochodzie. Liczba dorosłych osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym wzrosła z poziomu 594 milionów w 1975 roku do 1,13 miliarda w roku 2015 – największy wzrost zaobserwowano w krajach o niskim i średnim dochodzie [92].

Badanie o akronimie NHANES III (ang. *National Health and Nutrition Examination Survey III*) przeprowadzone w latach 2007-2008 miało na celu określenie częstości występowania nadciśnienia tętniczego w populacji amerykańskiej [42], [75]. Wyniki tego badania potwierdzają, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego wzrasta z wiekiem: 18-39 lat (7,2%), 40-59 lat (30,1%), powyżej 59. roku życia (65,4%). Związek ten wynika z narastającej wraz z wiekiem sztywności dużych naczyń. Szacunkowe dane oparte na wynikach powyższego badania wskazują, że w Stanach Zjednoczonych nadciśnienie tętnicze dotyczy 56 mln osób dorosłych [42], [75]. Podobne badania przeprowadzone na terenie Europy i Kanady wykazały, że rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego (zdefiniowane jako wartości ciśnienia tętniczego skurczowego 140 mm Hg lub więcej) wynosi 22-55% [42].

Należy pamiętać, że wartość ciśnienia tętniczego krwi zwłaszcza skurczowego wzrasta wraz z wiekiem i zazwyczaj do 55. roku życia jest wyższa u mężczyzn, a powyżej tego wieku u kobiet. Nadciśnienie tętnicze rzadko występuje jako izolowane schorzenie. Ponad 80% osób cierpiących na nadciśnienie tętnicze charakteryzuje się występowaniem innych zaburzeń, takich jak: zaburzenia gospodarki lipidowej (zwłaszcza hipertriglicydemia, zwiększone stężenie lipoprotein o małej gęstości – LDL), zaburzenia gospodarki węglowodanowej, otyłość, rodzinne obciążenie chorobami układu krążenia, powikłania sercowo-naczyniowe i nerkowe [82].

2.4.3. OBCIĄŻENIE CHOROBA

Nadciśnienie tętnicze stanowi problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny. W przeważającej większości przypadków wymagane jest stałe stosowanie leków od momentu wykrycia choroby praktycznie do końca życia. Znaczne koszty generuje nie tylko farmakoterapia, ale również terapia powikłań. Szacunkowy koszt leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce według różnych danych wynosi obecnie około 14 miliardów PLN rocznie, to znaczy 1570 PLN na roczną terapię jednego pacjenta. Wysokie koszty leczenia wynikają z konieczności farmakoterapii (10% kosztów całkowitych), częstszych i regularnych wizyt u lekarza POZ, konsultacji specjalistycznych, badań ambulatoryjnych oraz wykonywanych w warunkach szpitalnych (11%), hospitalizacji związanych z leczeniem komplikacji (21%). Można przyjąć, iż koszty samej choroby nadciśnieniowej kształtują się na poziomie 21% kosztów całkowitych, natomiast koszty leczenia i rehabilitacji powikłań sięgają poziomu 27%. Nadciśnienie tętnicze generuje również koszty pośrednie w postaci: kosztów absencji chorobowych i utraconych zarobków, kosztów związane ze spadkiem wydajności pracy, transportu medycznego oraz trudne do oszacowania wydatki związane z opieką rodziny nad pacjentem [91].

2.5. CEL I SPOSOBY LECZENIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z powodu ryzyka naczyniowo-sercowego, czyli uzyskanie i utrzymanie docelowych i rekomendowanych wartości ciśnienia tętniczego krwi, wydłużenie czasu życia oraz poprawa jakości życia pacjentów [11], [26], [64], [67]. Istotnym elementem terapii hipotensyjnej jest także zapobieganie powstawaniu i hamowanie rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego [67]. O sposobie leczenia i wdrażanym postępowaniu w nadciśnieniu tętniczym decyduje się na podstawie pomiarów wysokości ciśnienia tętniczego krwi, rodzaju występujących powikłań narządowych, wieku chorego oraz chorób towarzyszących. Do podstawowych metod leczenia nadciśnienia tętniczego zalicza się postępowanie mające na celu zmianę stylu życia, zwalczanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz stosowanie leczenia farmakologicznego [56], [64].

Tabela 5. Zalecenia dotyczące rozpoczęcia leczenia nadciśnienia tętniczego, opracowane przez ESH i ESC [25] ([10], [12]).

Inne czynniki ryzyka, bezobjawowe powikłania narządowe lub choroby	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe SBP 130-139 lub DBP 85-89	Nadciśnienie 1. stopnia SBP 140-159 lub DBP 90-99	Nadciśnienie 2. stopnia SBP 160-179 lub DBP 100-109	Nadciśnienie 3. stopnia SBP ≥ 180 lub DBP ≥ 110
Bez innych czynników ryzyka	Bez interwencji dotyczącej ciśnienia tętniczego krwi.	Zmiany stylu życia przez kilka miesięcy. Następnie	Zmiany stylu życia przez kilka tygodni. Następnie	Zmiany stylu życia. Niezwłoczna farmakoterapia

Inne czynniki ryzyka, bezobjawowe powikłania narządowe lub choroby	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe SBP 130-139 lub DBP 85-89	Nadciśnienie 1. stopnia SBP 140-159 lub DBP 90-99	Nadciśnienie 2. stopnia SBP 160-179 lub DBP 100-109	Nadciśnienie 3. stopnia SBP ≥180 lub DBP ≥110
		dołączyć leki hipotensyjne (cel <140/90).	dołączyć leki hipotensyjne (cel <140/90).	hipotensyjna (cel <140/90).
1-2 czynniki ryzyka	Zmiany stylu życia. Bez interwencji dotyczącej ciśnienia tętniczego krwi.	Zmiany stylu życia przez kilka tygodni. Następnie dołączyć leki hipotensyjne (cel <140/90).		
≥3 czynników ryzyka		Zmiany stylu życia. Leki hipotensyjne (cel <140/90).		
Powikłania narządowe, przewlekła choroba nerek 3. stopnia lub cukrzyca			Zmiany stylu życia. Leki hipotensyjne (cel <140/90).	
Objawowa choroba układu sercowo-naczyniowego, przewlekła choroba nerek ≥4. stopnia lub cukrzyca z powikłaniami narządowymi/czynnikami ryzyka				

Leczenie niefarmakologiczne

Odpowiednie zmiany w stylu życia stanowią podstawę prewencji nadciśnienia tętniczego, opóźnienia wdrożenia farmakoterapii, są również ważne jako element leczenia, umożliwiając redukcję ciśnienia tętniczego krwi u osób już stosujących farmakoterapię [25] ([10], [12]). Leczenie niefarmakologiczne powinno być stosowane u wszystkich pacjentów bez względu na stopień i czas trwania schorzenia [58]. Zapobiegnięcie dalszemu rozwojowi nadciśnienia tętniczego jest możliwe dzięki zastosowaniu niefarmakologicznych metod leczenia, takich jak: normalizacja masy ciała, zmniejszenie obwodu pasa, odpowiednia dieta (np. ograniczenie spożycia soli, alkoholu, tłuszczów, zwiększenie spożycia owoców i warzyw), zaprzestanie palenia tytoniu oraz zwiększenie aktywności fizycznej [11], [25] ([10], [12]), [58].

Leczenie farmakologiczne

W ramach leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego wyróżnić można 5 głównych grup leków: diuretyki tiazydowe, beta-adrenolityki (β -blokery), antagoniści kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) oraz leki blokujące receptor angiotensyny (ARB) [11], [14], [18], [19], [21]-[23], [25] ([10], [12]), [26], [32], [57]. W leczeniu nadciśnienia tętniczego może być stosowana monoterapia uwzględniająca leki hipotensyjne, które pozwalają na uzyskanie pełnego efektu leczenia po okresie kilkutygodniowej terapii [56]. Leczenie nadciśnienia tętniczego może również opierać się na leczeniu skojarzonym (politerapii) [11], [25] ([10], [12]), [26], [14] i [32], [18], [19], [21], [22], [57], [23]. Monoterapia może spowodować skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego

krwi tylko u ograniczonej liczby pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a większość osób wymaga połączenia co najmniej dwóch leków w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego krwi. Wśród pacjentów z grupy dużego ryzyka, a także u tych osób, u których ciśnienie tętnicze krwi jest początkowo znacznie podwyższone, rozważyć należy rozpoczynanie leczenia od razu od terapii skojarzonej [25] ([10], [12]).

Leczenie skojarzone (politerapia)

Zdecydowana większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga stosowania leczenia skojarzonego [11], [25] ([10], [12]). W badaniu o akronimie DETENT wykazano, że w Polsce 90,3% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosuje ≥ 2 leki [31], a u co najmniej 15-30% chorych niezbędne jest stosownie ≥ 3 leków hipotensyjnych [30], [56]. Rozpoczęcie leczenia dwoma lekami w małych dawkach dotyczy pacjentów, u których obserwuje się wartość ciśnienia tętniczego krwi przekraczającą o 20/30 mm Hg wartości optymalne (pacjenci z 2. i 3. stopniem nadciśnienia tętniczego). Stosowanie leczenia skojarzonego niesie za sobą korzyści wynikające z różnych mechanizmów działania poszczególnych leków, co zwiększa skuteczność przy mniejszych działaniach niepożądanych. Dodatkową korzyścią stosowania leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią jest możliwość stosowania mniejszych dawek leków [11], [56]. Terapia skojarzona pozwala również szybciej uzyskać odpowiedź na leczenie, co jest szczególnie korzystne u pacjentów z grupy dużego ryzyka [25] ([10], [12]).

Do podstawowych, preferowanych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe należą [11], [14], [18], [19], [22], [25] ([10], [12]), [26], [32], [57]:

- inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) + antagonistę kanału wapniowego,
- ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,
- antagonistę receptora angiotensyny (ARB) + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,
- **ARB + antagonistę kanału wapniowego,**
- antagonistę kanału wapniowego + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny.

Połączenia: antagonistę kanału wapniowego + diuretyk tiazydowy i beta-adrenolityk + antagonistę kanału wapniowego (pochodna dihydropirydyny), choć skuteczne hipotensyjnie, stosowane są rzadziej, głównie w przypadku przeciwwskazań do leków blokujących układ RAA [11]. W terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi (choroba niedokrwienności serca, niewydolność serca) powszechnie stosowane jest połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) i beta-adrenolityku [11]. Bardzo ostrożnie należy kojarzyć leki blokujące RAA z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, ponieważ może to powodować hiperkaliemię [11]. Niezalecane jest połączenie dwulekowe beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy ze względu na zwiększone ryzyko

zaburzeń metabolicznych oraz rozwoju cukrzycy, a także ze względu na mniej efektywną prewencję ryzyka sercowo-naczyniowego [11], chociaż połączenie to może być przydatne z pewnymi ograniczeniami [25] ([10], [12]). Nie zaleca się także połączenia inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) i sartanu (ARB) ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek, przy braku dodatkowych korzyści [11], [25] ([10], [12]). Antagoniści kanału wapniowego (werapamil i diltiazem) w połączeniu z beta-adrenolitykami sprzyjają bradykardii i niewydolności serca, a diuretyki z alfa-adrenolitykami – hipotonii ortostatycznej [11]. Z beta-adrenolitykami należy łączyć tylko antagonistów kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny [25] ([10], [12]).

Preferowane połączenie trzylekowe obejmuje ACEI lub ARB + antagonistę kanału wapniowego + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny [14] i [32], [18], [19], [22].

W leczeniu skojarzonym w celu zwiększenia skuteczności leczenia wykorzystywane są preparaty złożone, stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, które w długoterminowej terapii nadciśnienia tętniczego jest istotnym problemem, a także zwiększa częstość uzyskiwania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego krwi [11], [25] ([10], [12]), [67]. Brak świadomości osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego na temat przewlekłego charakteru schorzenia i jego następstw powoduje, że pacjenci wielokrotnie przerywają terapię hipotensyjną po normalizacji ciśnienia tętniczego. Ponadto zaobserwowano, że systematyczność stosowania zaleconych leków ściśle wiąże się z liczbą przyjmowanych tabletek [67].

Stosowanie preparatów złożonych w mniejszych dawkach zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego, a jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków. Preparaty złożone są zalecane zamiast monoterapii, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i/lub chorobami współistniejącymi, kiedy korzystne jest jednoczesne działanie obu składowych [11]. Obecnie stosuje się skojarzenia leków o dłuższym czasie działania i korzystniejszym profilu metabolicznym. Przy wyborze preparatu złożonego obowiązuje, podobnie jak podczas monoterapii, indywidualizacja leczenia hipotensyjnego [67].

Antagoniści receptora angiotensyny (ARB, sartany) selektywnie blokują receptory AT1, prowadząc do obniżenia redukcji obkurczenia naczyń tętniczych, a w późniejszym etapie również żylnych, co w rezultacie doprowadza do obniżenia ciśnienia tętniczego. Charakteryzują się niewielkim odsetkiem działań niepożądanych [20], [24].

Kandesartan odznacza się istotnym powinowactwem do receptora AT1. W nadciśnieniu tętniczym może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Stosowany doustnie raz na dobę skutecznie i długotrwale obniża zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem, niezależnie od wieku i płci [20]. Efekt hipotensyjny widoczny jest po 2 godzinach, a maksymalny efekt po 3-4 godzinach. Podawany jest w dawkach 8 mg lub 16 mg. W terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego podkreśla się skuteczność połączeń z antagonistą wapnia lub małą dawką diuretyku tiazydowego [24].

Blokery kanału wapniowego działają hipotensyjnie poprzez hamowanie napływu jonów wapnia do komórek mięśni gładkich naczyń, co prowadzi do rozszerzenia tętniczek i zmniejszenia oporu obwodowego [11], [26], [39]. Antagoniści kanałów wapniowych (np. amlodypina) skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze krwi oraz zmniejszają ryzyko chorobowości i umieralności z przyczyn serowo-naczyniowych [9].

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapnia). Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych, amlodypina jest dobrze wchłaniana i maksymalne stężenie we krwi obserwuje się po 6-12 godzinach po zastosowaniu dawki. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie amlodypiny raz na dobę zapewnia istotne klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny obserwacji [4], [42].

Połączenie kandesartanu i amlodypiny wykazuje kumulatywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze w większym stopniu, niż każdy ze składników osobno [4].

W chwili obecnej w Polsce, w terapii nadciśnienia tętniczego refundowane są leki z następujących grup [5]:

- 1) diuretyki (leki moczopędne) – w ramach grupy 36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe współfinansowane są preparat zawierające: amilorid z hydrochlorotiazidem, klopamid, indapamid, indapamid z amlodypiną,
- 2) beta adrenolityki (beta-blokery) – w ramach grupy 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego współfinansowane są preparaty zawierające: propranolol, sotalol; w ramach grupy 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego współfinansowane są preparaty zawierające: acebutolol, atenolol, bisoprolol, karwedilol, metoprolol, nebiwolol,
- 3) antagoniści kanału wapniowego – w ramach grupy 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne

dihydropirydyny współfinansowane są preparaty zawierające: amlodypinę, felodypinę, lacydypinę, nitrendypinę, ramipryl z amlodypiną, w ramach grupy 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil współfinansowane są preparaty zawierające werapamil, w ramach grupy 43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny – diltiazem współfinansowane są preparaty zawierające diltiazem,

- 4) inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) – w ramach grupy 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone współfinansowane są preparaty zawierające: benazepril, cilazapril, cilazapril z hydrochlorotiazydem, enalapril, imidapril, lisinopril, lisinopril z amlodypiną, lisinopril z hydrochlorotiazydem, perindopril, perindopril z amlodypiną, perindopril z indapamidem, kinapril, ramipril, ramipril z felodypiną, ramipryl z hydrochlorotiazydem,
- 5) antagoniści receptora angiotensyny (ARB) – w ramach grupy 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone współfinansowane są preparaty zawierające: kandesartan, kandesartan z hydrochlorotiazydem, eprosartan, irbesartan, losartan, losartan z amlodypiną, losartan z hydrochlorotiazydem, telmisartan, telmisartan z hydrochlorotiazydem, walsartan, walsartan z hydrochlorotiazydem.

2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Znajomość standardów postępowania klinicznego wspomaga proces leczenia farmakologicznego. Standardy oparte są o rzeczywiste obserwacje wielu ośrodków klinicznych i dotyczą skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowanych schematów leczenia w określonych schorzeniach. Należy jednak podkreślić, że brak zaleceń dotyczących poszczególnych sposobów leczenia nie oznacza braku efektywności danego sposobu, a wskazuje jedynie, że jego efektywność mogła nie zostać dotychczas oceniona (np. z powodu innowacyjności terapii). Standardy i rekomendacje są pomocne w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia i jego rodzaju, zmianie stosowanych leków, zakończeniu farmakoterapii, jak również pomagają w prowadzeniu leczenia w poszczególnych subpopulacjach pacjentów. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



Tabela 6. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (stan na: maj 2017 rok).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym
[7]	Polska	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (Ptkardio)	2007	Zidentyfikowane na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Ptkardio) wytyczne zostały opracowane przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) [25] (wersja z 2007 roku [7] została zaktualizowana w 2013 roku [10]; obie wersje są polskimi tłumaczeniami oryginalnych wytycznych [25]), w terapii nadciśnienia tętniczego zalecają między innymi stosowanie leków hipotensyjnych z następujących grup: beta-adrenolityki, diuretyki tiazydowe i tiazydopochodne (chlortalidon i indapamid), antagoniści kanału wapniowego, inhibitory reniny, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagoniści receptora angiotensyny II (ARB, sartany). W odniesieniu do leczenia skojarzonego , jak i preparatów złożonych, wytyczne rekomendują stosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego dwóch różnych leków hipotensyjnych z dwóch różnych grup wymienionych wyżej (połączenia preferowane): diuretyk tiazydowy + inhibitor ACE, diuretyk tiazydowy + ARB, antagonistą kanału wapniowego + inhibitor ACE, antagonista kanału wapniowego + ARB , antagonistą kanału wapniowego + diuretyk tiazydowy, beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy (przydatne połączenie z pewnymi ograniczeniami). Rysunek 4 przedstawiający schemat możliwych połączeń klas leków hipotensyjnych zamieszczono w Aneksie. Zidentyfikowane na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Ptkardio) wytyczne z 2008 roku [8], zaktualizowane w 2012 roku [9], zostały opracowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) i Inne Towarzystwa Naukowe ds. Zapobiegania Chorobom Serca i Naczyń w Praktyce Klinicznej, zawierają one zalecenia z zakresu zapobiegania chorobom serca i naczyń, z uwzględnieniem wpływu nadciśnienia tętniczego na ich rozwój.
[8]			2008	
[9]			2012	
[10]			2013	
[11]		Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT)	2011	Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) w leczeniu nadciśnienia tętniczego zalecane jest stosowanie terapii hipotensyjnej w oparciu o następujące leki: diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopochodne), beta-adrenolityki (preferowane wazodilatacyjne), antagoniści kanału wapniowego (preferowane dihydropirydynowe), inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagoniści receptora angiotensyny II (ARB). Wytyczne dodatkowo poruszają kwestie zastosowania terapii skojarzonej . Do podstawowych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe należą: ACEI + antagonistą kanału wapniowego, ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopochodny, ARB + diuretyk tiazydowy, ARB + antagonistą kanału wapniowego . W terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi zalecane jest połączenie ACEI + beta-adrenolityk. Zastosowanie dwóch pozostałych kombinacji: antagonisty kanału wapniowego + diuretyk tiazydowy oraz beta-adrenolityk + antagonistą kanału wapniowego (pochodna dihydropirydyny), są dopuszczalne i skuteczne hipotensyjnie, jednak stosowane są rzadziej, głównie w przypadku przeciwwskazań do leków blokujących układ RAA. ARB

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym
				<p>są przede wszystkim preferowane u chorych z NT i przerostem lewej komory serca, ze współistniejącą chorobą nerek, po przebyłym udarze. Wśród antagonistów kanałów wapniowych podkreślona została skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Dodatkowo, wytyczne podkreślają, że zastosowanie preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Stosowanie preparatów złożonych w mniejszych dawkach zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego, a jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków.</p>
[12]			2013	<p>Zidentyfikowane na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) wytyczne zostały opracowane przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) [25] (publikacja [12] jest polskim tłumaczeniem oryginalnych wytycznych [25]), w leczeniu nadciśnienia tętniczego zalecają między innymi stosowanie leków hipotensyjnych z następujących grup: beta-adrenolityki, diuretyki (tiazydowe i tiazydopodobne jak chlortalidon i indapamid), antagoniści kanału wapniowego, inhibitory reniny, inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensyny II (ARB). Dodatkowo wytyczne poruszają kwestię politerapii oraz stosowania hipotensyjnych preparatów złożonych. W odniesieniu do politerapii, jak i preparatów złożonych, wytyczne mówią o możliwości stosowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego dwóch różnych leków hipotensyjnych z dwóch różnych grup wymienionych wyżej. Do jednej z zalecanych kombinacji należy połączenie ARB i antagonisty kanału wapniowego. Dodatkowo, wytyczne zalecają stosowanie połączeń dwóch leków hipotensyjnych w stałej proporcji dawek w jednej tabletkce, ponieważ zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, które w nadciśnieniu tętniczym jest niewielkie, a także zwiększa częstość uzyskiwania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego. Autorzy wytycznych wspominają, że jedyną niezalecaną kombinacją leków na podstawie wyników badań jest zastosowanie dwóch różnych inhibitorów RAA (ACEI, ARB oraz inhibitor reniny).</p> <p>Rysunek 4 przedstawiający schemat możliwych połączeń klas leków hipotensyjnych zamieszczono w Aneksie.</p>
[17]			2015	<p>Terapię hipotensyjną należy rozpocząć od preparatów z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych (I rzut): diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, b-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) oraz leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II, sartany (ARB). Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga dwóch leków hipotensyjnych. Do podstawowych połączeń dwulekowych należą: ACE-I + antagonist wapnia, ACE-I + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, ARB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, ARB + antagonist wapnia, ACE-I + b-adrenolityk, antagonist wapnia + b-adrenolityk, antagonist wapnia+ diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny. ARB +</p>

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym															
				antagonista wapnia to połączenie preferowane.															
[26]		Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce	2012	Zidentyfikowane wytyczne dotyczą leczenia nadciśnienia tętniczego w populacji osób w podeszłym wieku. Wytyczne rekomendują rozpoczęcie terapii nadciśnienie tętniczego od następujących leków: diuretyków tiazydowych/ tiazydopodobnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), antagonistów receptora angiotensyny II (sartanów) i antagonistów kanału wapniowego , beta-blokery zalecane są jedynie w przypadku istnienia indywidualnych wskazań. W leczeniu skojarzonym szczególnie korzystne jest połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) z antagonistą kanału wapniowego oraz diuretyku tiazydopodobnego z antagonistą kanału wapniowego lub z inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEI) lub z antagonistą receptora angiotensyny II (sartanem). Wśród antagonistów kanałów wapniowych podkreślona została skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny , zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Nie należy kojarzyć inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) z antagonistą receptora angiotensyny II (sartanem) ze względu na ryzyko hipotonii, niewydolności nerek i hiperkalemii oraz beta-blokerów z niedyhydropirydynowymi antagonistami kanału wapniowego ze względu na ryzyko bradykardii, a inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonist receptoru angiotensyny II (sartanem) w skojarzeniu z antagonistami aldosteronu mogą zwiększać ryzyko niewydolności nerek lub hiperkalemii.															
[13]			2004	Zidentyfikowane wytyczne są aktualizacją wytycznych NICE z roku 2004 [13]. Rekomendacje zalecają stosowanie w terapii nadciśnienia tętniczego leków hipotensyjnych u pacjentów poniżej 80. roku życia. Wytyczne zalecają stosowanie leków hipotensyjnych jeżeli jest to możliwe raz dziennie. Wytyczne rekomendują stosowanie leków hipotensyjnych według niżej przedstawionego algorytmu:															
[14], [32]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	2011, aktualizacja 2016	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Etap</th> <th>Poniżej 55. roku życia</th> <th>Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej niezależnie od wieku</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>ACEI/ARB</td> <td>Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny (chlortalidon i indapamid)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td colspan="2">ACEI/ARB + antagonist kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td colspan="2">ACEI/ARB + antagonist kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td colspan="2">Dodatkowo: dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub alfa-bloker lub beta-bloker.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wytyczne podkreślają, że nie należy łączyć ze sobą kombinacji leków w postaci: ACEI + ARB. Rekomendacje nie zalecają stosowania dodatkowo beta-blokerów w pierwszej linii leczenia nadciśnienia tętniczego. Wytyczne rekomendują zastosowanie połączenia antagonisty kanału wapniowego z ARB na II etapie leczenia w analizowanym wskazaniu.</p>	Etap	Poniżej 55. roku życia	Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej niezależnie od wieku	I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny (chlortalidon i indapamid)	II	ACEI/ARB + antagonist kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny		III	ACEI/ARB + antagonist kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny		IV	Dodatkowo: dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub alfa-bloker lub beta-bloker.	
Etap	Poniżej 55. roku życia	Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej niezależnie od wieku																	
I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny (chlortalidon i indapamid)																	
II	ACEI/ARB + antagonist kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny																		
III	ACEI/ARB + antagonist kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny																		
IV	Dodatkowo: dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub alfa-bloker lub beta-bloker.																		
[18]		Joint British Societies (JBS)	2005	Rekomendacje zalecają w terapii nadciśnienia tętniczego stosowanie następujących leków hipotensyjnych: beta-adrenolityków, diuretyków, antagonistów kanału wapniowego , inhibitorów konwertazy															

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym															
				<p>angiotensyny (ACEI) i antagonistów receptora angiotensyny II (ARB). Dodatkowo, wytyczne zalecają stosowanie leków hipotensyjnych według niżej przedstawionego algorytmu:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etap</th> <th>Poniżej 55. roku życia</th> <th>Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>ACEI/ARB</td> <td>Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td colspan="2">ACEI/ARB + antagonista kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td colspan="2">ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td colspan="2">Dodatkowo: dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub alfa-bloker lub beta-bloker.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wytyczne rekomendują zastosowanie połączenia antagonisty kanału wapniowego z ARB na II etapie leczenia w analizowanym wskazaniu.</p>	Etap	Poniżej 55. roku życia	Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej	I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)	II	ACEI/ARB + antagonista kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)		III	ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)		IV	Dodatkowo: dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub alfa-bloker lub beta-bloker.	
Etap	Poniżej 55. roku życia	Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej																	
I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)																	
II	ACEI/ARB + antagonista kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)																		
III	ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)																		
IV	Dodatkowo: dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub alfa-bloker lub beta-bloker.																		
[19]	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2007	<p>Wytyczne rekomendują stosowanie u każdej osoby z nadciśnieniem tętniczym dwóch lub więcej leków hipotensyjnych przy zastosowaniu połowy dawki, w celu osiągnięcia dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych. Rekomendacje zalecają stosowanie leków hipotensyjnych według algorytmu przedstawionego poniżej opartego na wytycznych JBS [18]:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etap</th> <th>Poniżej 55. roku życia</th> <th>Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>ACEI/ARB</td> <td>Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td colspan="2">ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td colspan="2">ACEI/ARB + antagonista kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td colspan="2">Dodatkowo: - dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub - alfa-bloker lub - beta-bloker.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wytyczne rekomendują zastosowanie połączenia antagonisty kanału wapniowego z diuretykiem tiazydopodobnym na III etapie leczenia wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu.</p>	Etap	Poniżej 55. roku życia	Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej	I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny	II	ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny		III	ACEI/ARB + antagonista kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny		IV	Dodatkowo: - dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub - alfa-bloker lub - beta-bloker.	
Etap	Poniżej 55. roku życia	Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej																	
I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny																	
II	ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny																		
III	ACEI/ARB + antagonista kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny																		
IV	Dodatkowo: - dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub - alfa-bloker lub - beta-bloker.																		

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym											
[21]	Stany Zjednoczone	<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	2010	Zidentyfikowane wytyczne zalecają w leczeniu nadciśnienia tętniczego stosowanie leków diuretycznych, jako podstawowej terapii w przypadku pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Leki diuretyczne zalecane są również w przypadku chorób współistniejących, zwłaszcza w przypadku zespołu metabolicznego. U pacjentów nietolerujących diuretyków rekomenduje się stosowanie: inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (ARB, sartany) , beta-blokerów. Autorzy wytycznych podkreślają, że ARB są równie skuteczne, co ACE w obniżaniu nadciśnienia tętniczego, jednak nie są zalecane ze względu na częstsze występowanie działań niepożądanych. Dodatkowo, wytyczne poruszają kwestie zastosowania politerapii lekami hipotensyjnymi, która w przypadku części pacjentów może być niezbędna w celu ustabilizowania nadciśnienia tętniczego.											
[22]		<i>American Society of Hypertension (ASH)</i>	2013	<p>Rekomendacje zalecają stosowanie leków hipotensyjnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W przypadku populacji osób białych, u których nie występują choroby współistniejące poza nadciśnieniem tętniczym wytyczne rekomendują stosowanie:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rasa biała</th> <th>I Etap</th> <th>II Etap</th> <th>III Etap</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><60 lat</td> <td>ARB lub ACEI</td> <td>Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)</td> <td rowspan="2">Kombinacja antagonisty kanału wapniowego + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny) + ACEI/ARB</td> </tr> <tr> <td>>60 lat</td> <td>Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)</td> <td>ARB lub ACEI (lub antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny), jeżeli ACEI lub ARB były stosowane w pierwszej linii leczenia)</td> </tr> </tbody> </table>	Rasa biała	I Etap	II Etap	III Etap	<60 lat	ARB lub ACEI	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)	Kombinacja antagonisty kanału wapniowego + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny) + ACEI/ARB	>60 lat	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)	ARB lub ACEI (lub antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny), jeżeli ACEI lub ARB były stosowane w pierwszej linii leczenia)
Rasa biała		I Etap	II Etap	III Etap											
<60 lat		ARB lub ACEI	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)	Kombinacja antagonisty kanału wapniowego + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny) + ACEI/ARB											
>60 lat	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)	ARB lub ACEI (lub antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny), jeżeli ACEI lub ARB były stosowane w pierwszej linii leczenia)													
[57]	<i>Eighth Joint National Committee (JNC 8)</i>	2014	Wytyczne zalecają stosowanie leków w terapii nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej z podziałem na pacjentów <u>rasy</u> : czarnej - diuretyki tiazydopodobne lub antagoniści kanałów wapniowych w monoterapii lub w skojarzeniu, <u>innej niż czarna</u> - diuretyki tiazydopodobne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagoniści receptora angiotensyny (ARB) lub antagoniści kanałów wapniowych w monoterapii lub w skojarzeniu . W subpopulacji chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą zalecane są: diuretyki tiazydopodobne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagoniści receptora angiotensyny (ARB) lub antagoniści kanałów wapniowych w monoterapii lub w skojarzeniu, a w subpopulacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagoniści receptora angiotensyny (ARB) w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami hipotensyjnymi innych klas.												
[94]	<i>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)</i>	2012	W leczeniu nadciśnienie tętniczego zaleca się stosowanie leków diuretycznych. W przypadku braku tolerancji diuretyków rekomenduje się stosowanie: ACEI, ARB , beta-blokerów. Terapie skojarzone są często skuteczne, zmniejszają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i poprawiają <i>compliance</i> dzięki uproszczonemu programowi leczenia.												

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym
[23]	Międzynarodowe	<i>World Health Organization (WHO)</i>	2003, 2007	Wytyczne rekomendują stosowanie leków hipotensyjnych (beta-blokery, alfa-blokery, diuretyki, antagoniści kanału wapniowego , inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagoniści receptora angiotensyny II (ARB, sartany) w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wytyczne podkreślają, że stosowanie leków hipotensyjnych jest skuteczne i bezpieczne.
[25]	Europejskie	<i>European Society of Cardiology (ESC)/ European Society of Hypertension (ESH)</i>	2013	Zidentyfikowane wytyczne opracowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i> , ECS) i Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH) [25] zostały opisane i przedstawione w ramach wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Ptkardio) [10] i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [12]. Rysunek 4 przedstawiający schemat możliwych połączeń klas leków hipotensyjnych zamieszczono w Aneksie.
[16]	Australia	<i>National Heart Foundation</i>	2016	W przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego zalecane są: inhibitory ACE, ARB, blokery kanału wapniowego , diuretyki tiazydowe. Zalecane jest również leczenie skojarzone: ACE/ ARB + bloker kanału wapniowego , ACE/ARB + diuretyk tiazydowy, ACE/ARB + beta-bloker, beta-bloker + bloker kanału wapniowego (pochodne dihydropirydyny), diuretyk tiazydowy + bloker kanału wapniowego, diuretyk tiazydowy + beta-bloker.
[93]	Kanada	<i>Hypertension Canada</i>	2014	W leczeniu nadciśnienia tętniczego w pierwszej linii zalecane jest stosowanie jednego leku z grupy tiazydów, beta-blokerów (u pacjentów < 60 r.ż.), ACEI, blokerów kanałów wapniowych, ARB . Gdy monoterapia jest nieskuteczna należy zastosować dodatkowe leki. Rekomendowane jest połączenie tiazydu/diuretyku tiazydowego i ACEI, ARB lub beta-blokera.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie w terapii nadciśnienia tętniczego krwi leków hipotensyjnych: diuretyków, beta-adrenolityków, antagonistów kanału wapniowego, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), antagonistów receptora angiotensyny II (ARB), inhibitorów reniny. W przypadku niedostatecznej skuteczności monoterapii, która jest użyteczna jedynie u ograniczonej liczby pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej (politerapii), również w postaci preparatów złożonych. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej rekomendują wśród preferowanych kombinacji leków w terapii nadciśnienia tętniczego te z zastosowaniem leku z grupy ARB i antagonisty kanału wapniowego (Rysunek 4, Aneks). Dodatkowo wytyczne podkreślają, że zastosowanie preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Stosowanie preparatów złożonych w mniejszych dawkach zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego, a jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków [11].

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie produktu złożonego: kandesartan + amlodypina (produkt leczniczy Candezek Combi®).

Informacje dotyczące Charakterystyki produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – produkt złożony: kandesartan + amlodypina (produkt leczniczy Candezek Combi®) – wskazanej w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach [4], brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu oraz stopień wykorzystania uwzględnionych produktów

leczniczych w Polsce (udział danego leku w rynku sprzedaży produktów leczniczych – na podstawie danych refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia). Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 2016 r. [2] na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu. W rozważaniach należy uwzględnić technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji. Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.: wykaz świadczeń gwarantowanych, analiza rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej, konsultacje z ekspertami klinicznymi oraz rejestry.

Na tej podstawie jako potencjalne komparatory dla produktu złożonego: kandesartan + amlodypina wskazanego w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach [4], wybrano wszystkie leki hipotensyjne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) są stosowane w analizowanym wskazaniu: diuretyki, beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), inhibitory reniny.

W skład produktu leczniczego Candezek Combi® wchodzi dwie substancje czynne: kandesartan należący do grupy antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) i amlodypina należąca do grupy antagonistów kanału wapniowego (do grupy dihydropirydyny). W związku z powyższym, **z puli potencjalnych komparatorów dla ocenianego produktu leczniczego wykluczono leki z innych grup niż ARB oraz antagoniści kanału wapniowego, ze względu na odmienny mechanizm działania:** beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), diuretyki, inhibitory reniny.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

Obecnie (stan na: maj 2017 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 maja 2017 roku [5], znajdują się następujące produkty lecznicze **antagonistów receptora angiotensyny II (ARB)**: kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, walsartan oraz **antagonistów kanału wapniowego**: amlodypina, diltiazem, felodypina, lacydypina, nitrendypina, werapamil.

W przypadku leków pochodzących z grupy antagonistów kanału wapniowego lub ARB, **wykluczono substancje**, które:

- mają inną budowę chemiczną niż pochodne dihydropirydyny w przypadku antagonistów kanału wapniowego:
 - diltiazem oraz werapamil: diltiazem oraz werapamil wykazują budowę niedihydropirydynową i silniej oddziałują na kanały wapniowe w naczyniach wieńcowych (kardioselektywność), a także powodują zmniejszenie kurczliwości serca (silne, ujemne działanie inotropowe i chronotropowe w przypadku werapamilu oraz ujemne działanie chronotropowe w przypadku diltiazemu, aż do bradykardii włącznie); z kolei pochodne dihydropirydynowe (np. amlodypina, nitrendypina, felodypina) silniej oddziałują na kanały wapniowe w naczyniach zbudowanych z mięśni gładkich, czyli w naczyniach obwodowych, w minimalnym stopniu wpływają na kurczliwość serca (powodują tylko rozkurcz naczyń obwodowych [42], [44], [45]),
- wykazują różnice w okresie półtrwania, czasie działania, selektywności względem substancji będących składowymi produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) [4]:
 - nitrendypina: bloker II generacji, w przeciwieństwie do amlodypiny działa średnio o połowę krócej (okres półtrwania nitrendypiny około 11 godzin); amlodypina ma zmodyfikowaną budowę (III generacja) i okres jej półtrwania wynosi 35-50 godzin, stąd różnice w ilości tabletek/ dawek przyjmowanych na dobę (amlodypina 1x na dobę, nitrendypina może wymagać częstszego dawkowania); ponadto, nitrendypina charakteryzuje się mniejszą selektywnością względem mięśniówki naczyń niż amlodypina [4], [43],

- o felodypina: lek o przedłużonym uwalnianiu [46],
- o lacydypina: bloker III generacji podobnie jak amlodypina, jednak substancje te charakteryzuje inny okres półtrwania (lacydypina 13-19 godzin, amlodypina 35-50 godzin), a także inna biodostępność (odpowiednio 10% i 64-80%) [4], [77],
- o irbesartan: substancje charakteryzuje inna biodostępność (kandesartan 40% i irbesartan 60-85%) a także inny czas do maksymalnego stężenia w surowicy (odpowiednio 3-4 godz. i 1,5-2 godz.) [15],
- o losartan: substancje charakteryzuje inny czas do maksymalnego stężenia w surowicy (kandesartan 3-4 godz. i losartan 0,25-2 godz.) oraz inny okres półtrwania (odpowiednio 9-12 godz. i 1,5-2,5 godz.); dodatkowo, badania wykazały istotne różnice w zakresie siły blokowania receptora AT1R pomiędzy ww. substancjami [15],
- o telmisartan: substancje charakteryzuje inny czas do maksymalnego stężenia w surowicy (kandesartan 3-4 godz. i telmisartan 0,5-1,5 godz.), inny okres półtrwania (odpowiednio 9-12 godz. i 16-24 godz.) oraz droga eliminacji (nerkowa odpowiednio w 33% i 1%); dodatkowo, badania wykazały istotne różnice w zakresie siły blokowania receptora AT1R pomiędzy ww. substancjami [15],
- o eprosartan: substancje charakteryzuje inna biodostępność (kandesartan 40%, eprosartan 15%), inny czas do maksymalnego stężenia w surowicy (odpowiednio 3-4 godz. i 1-3 godz.) oraz inny okres półtrwania (odpowiednio 9-12 godz. i 5-9 godz.) [15],
- o walsartan: inny wskaźnik T/P (*through-to-peak*) określający stosunek obniżenia ciśnienia bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku względem maksymalnego obniżenia ciśnienia i będący miarą 24-godzinnej skuteczności działania leku (kandesartan 90%, walsartan 65%) [6].

Za podstawowy komparator (technologię opcjonalną) **dla produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) uznano politerapię (terapię skojarzoną) złożoną z kandesartanu i amlodypiny podawanych w oddzielnych produktach** w analizowanym wskazaniu. Takie podejście jest zasadne ze względu na wskazanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Candezek Combi®, w którym populację docelową stanowią dorośli pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach [4].

Ponadto, kandesartan i amlodypina podawane w monoterapii zostały wykluczone jako potencjalne komparatory dla produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina). Założono jednak możliwość dokonania porównania interwencji wnioskowanej z kandesartanem i amlodypiną stosowanymi w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Porównanie takie wydaje się istotne przede wszystkim ze względu na możliwość oceny stopnia wzajemnego

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego. Zarówno kandesartan jak i amlodypina stanowią standard leczenia w świetle wytycznych praktyki klinicznej, są w Polsce stosowane i refundowane.

4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Za odpowiedni komparator dla produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach, wybrano: kandesartan i amlodypinę podawane w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

Dodatkowo, założono również możliwość porównania produktu złożonego: kandesartan + amlodypina (produkt leczniczy Candezek Combi®) z kandesartanem i amlodypiną stosowanymi w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Porównanie takie wydaje się istotne przede wszystkim ze względu na możliwość oceny stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego. Ponadto, podejście takie dostarcza niezbędnych argumentów dla zakwalifikowania produktu złożonego do grupy limitowej wspólnej z kandesartanem lub amlodypiną, albo osobnej. Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że **kandesartan i amlodypina stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach.**

Proponowane komparatory stanowią standard leczenia w świetle opublikowanych, zarówno polskich, jak i światowych, wytycznych praktyki klinicznej. Są to również preparaty stosowane w Polsce oraz refundowane ze środków publicznych. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, jedynym komparatorem dla analizowanego produktu leczniczego powinna być terapia skojarzona (politerapia) oddzielnymi preparatami kandesartanu i amlodypiny [38].

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia nadciśnienia tętniczego, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - średnia zmiana ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych,
 - odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia tętniczego krwi zdefiniowaną następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze <90 mm Hg,
 - stosowanie się pacjentów do zaleceń leczenia,
 - odpowiedź na leczenie zdefiniowana następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <90 mm Hg i/lub spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >10 mm Hg i/lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >20 mm Hg,
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - działań niepożądanych,
 - nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych krwi i moczu,
 - rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AOTMiT I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AOTMiT

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



takich samych dawkach. Dodatkowo, uwzględniono rekomendacje dotyczące możliwych połączeń ARB i antagonisty kanału wapniowego innych niż kandesartan i amlodypina.

Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wskazania w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego (stan na: maj 2017 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Produkt złożony: kandesartan + amlodypina (produkt leczniczy Candezek Combi®) [interwencja wnioskowana]	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].
Kandesartan i amlodypina podawane w ramach politerapii [komparator]	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].
Losartan + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; Walsartan + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina; Telmisartan + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; Irbesartan + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina; Eprosartan + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina; Olmesartan + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina [inne produkty złożone: ARB + antagonistę kanału wapniowego]	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych wybranych światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) oraz komparatorów (politerapia kandesartanem i amlodypiną) wskazanych w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego (stan na: maj 2017 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Analizowana interwencja: produkt złożony kandesartan + amlodypina (Candezek Combi®)	Brak rekomendacji [48].	-
	Komparator: kandesartan i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [48].	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Analizowana interwencja: produkt złożony kandesartan + amlodypina (Candezek Combi®)	Brak rekomendacji [49].	-
	Komparator: kandesartan i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [49].	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Analizowana interwencja: produkt złożony kandesartan + amlodypina (Candezek Combi®)	Brak rekomendacji [50].	-
	Komparator: kandesartan i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [50].	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Analizowana interwencja: produkt złożony kandesartan + amlodypina (Candezek Combi®)	Brak rekomendacji [51].	-
	Komparator: kandesartan i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [51].	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Analizowana interwencja: produkt złożony kandesartan + amlodypina (Candezek Combi®)	Brak rekomendacji [52].	-
	Komparator: kandesartan i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [52].	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Analizowana interwencja: produkt złożony kandesartan + amlodypina (Candezek Combi®)	Brak rekomendacji [53].	-
	Komparator: kandesartan i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [53].	-
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Analizowana interwencja: produkt złożony kandesartan + amlodypina (Candezek Combi®)	Brak rekomendacji [54].	-
	Komparator: kandesartan i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [54].	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Analizowana interwencja: produkt złożony kandesartan + amlodypina (Candezek Combi®)	Brak rekomendacji [55].	-
	Komparator: kandesartan i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [55].	-

Żadna światowa agencja oceny technologii medycznych nie wydała do tej pory rekomendacji odnośnie finansowania ze środków publicznych kandesartanu z amlodypiną (produkt złożony lub politerapia).

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

7.1. WNIOSKOWANY SPOSÓB FINANSOWANIA OCENIANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, produkt leczniczy Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) może być wykorzystywany w leczeniu zastępczym pierwotnego

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach [4]. Ponieważ produkt leczniczy Candezek Combi® zarejestrowany jest tylko we wskazaniu, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku przyjęto, że lek będzie finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, o której mowa w art. 11 pkt. 1 Ustawy [37].

W chwili obecnej, na polskim rynku dostępne są dwa preparaty złożone zawierające kandesartan i amlodypinę: produkt leczniczy Candezek Combi® oraz Caramlo® (Zentiva). Produkty te w chwili obecnej nie są refundowane (maj 2017 roku).

Produkty lecznicze zawierające kandesartan lub amlodypinę współfinansowane są ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [5].

Produkty lecznicze kandesartanu współfinansowane są ze środków publicznych w grupie limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone, przy uwzględnieniu 30% odpłatności świadczeniobiorcy do wysokości limitu finansowania.

We wspomnianej grupie limitowej współfinansowane są również złożone preparaty zawierające kandesartan z hydrochlorotiazydem, losartan z amlodypiną, losartan z hydrochlorotiazydem, telmisartan z hydrochlorotiazydem, walsartan z hydrochlorotiazydem oraz preparat proste eprosartanu, irbesartanu, losartanu, telmisartanu, walsartanu [5].

Produkty lecznicze zawierające amlodypinę współfinansowane są ze środków publicznych w ramach grupy limitowej nr 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny, przy uwzględnieniu poziomu odpłatności świadczeniobiorcy w wysokości 30% limitu finansowania.

We wspomnianej grupie limitowej współfinansowane są również preparaty proste zawierające felodypinę, lacydynę, nitrendypinę oraz preparaty złożone zawierające ramipryl z amlodypiną [5].

W opracowaniu rozważono finansowanie produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony kandesartanu i amlodypiny) ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” przy uwzględnieniu następujących wariantów:

- potraktowanie produktu Candezek Combi® jako jedynego odpowiednika produktu złożonego kandesartanu i amlodypiny i utworzenie odrębnej grupy limitowej dla ocenianego produktu,
- potraktowanie produktu Candezek Combi® jako kolejnego odpowiednika kandesartanu i związane z tym włączenie go do istniejącej grupy limitowej 45.0.

W analizie nie uwzględniono możliwości refundacji wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy 41.0, w której współfinansowany jest tańszy składnik produktu złożonego – amlodypina. Zgodnie z art. 5. Ustawy [37] w przypadku, gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń (związanych z limitem finansowania, poziomem odpłatności świadczeniobiorcy i tym samym kwalifikacji do odpowiedniej grupy limitowej) przyjmuje się cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD (koszt 1 DDD amlodypiny i kandesartanu przedstawiono w tabeli poniżej). Powyższe podejście jest zgodne ze stanowiskiem Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawionym w analizie weryfikacyjnej dla produktu Egiramlon® [27] oraz z praktyką Ministerstwa Zdrowia – zarówno produkt Egiramlon® (ramipryl + amlodypina) jak i Tertens-AM® (indapamid + amlodypina) [38] zostały włączone do wspólnej grupy limitowej z droższym składnikiem produktu złożonego [5].

Tabela 9. Koszt 1 DDD amlodypiny i kandesartanu.

Substancja czynna (grupa limitowa); DDD	Średni ważony rynkiem koszt DDD (z urzędowej ceny zbytu*) [5], [33]
amlodypina (41.0); 5 mg	0,2113 PLN
kandesartan (45.0); 8 mg	0,4175 PLN

* bez uwzględnienia marży hurtowej i marży detalicznej

Potencjalny dodatkowy efekt związany ze stosowaniem produktu leczniczego Candezek Combi® w miejsce monoterapii kandesartanem, zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 2 oraz ust. 3 pkt. 1 ustawy o refundacji [37], może świadczyć o braku zasadności kwalifikacji ocenianego produktu złożonego jako kolejnego odpowiednika kandesartanu.

Mając na uwadze możliwość realizacji obu wymienionych sposobów finansowania wnioskowanej technologii w ramach aspektów kosztowo-refundacyjnych, jak i w ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa możliwe sposoby finansowania.

W ramach podstawowej analizy ekonomicznej oraz w wariantach podstawowym analizy wpływu na budżet uwzględniono wpisanie produktu leczniczego Candezek Combi® do nowej, osobnej grupy limitowej.

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



7.2. KALKULACJA CEN I WYSOKOŚCI LIMITU FINANSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO CANDEZEK COMBI®

Proponowane przez Podmiot odpowiedzialny, firmę Adamed Sp. z o.o., ceny zbytu netto produktu leczniczego Candezek Combi® wynoszą:

W niniejszym rozdziale przedstawiono koszty stosowania produktu leczniczego Candezek Combi® w oparciu o zdefiniowane w poprzednim rozdziale warianty finansowania ocenianego preparatu złożonego ze środków publicznych tj. w ramach nowej, osobnej grupy limitowej oraz w ramach grupy limitowej 45.0.

W przypadku refundacji produktu leczniczego Candezek Combi® (kandesartan + amlodypina) ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, za podstawę obliczeń cen detalicznych i limitów finansowania przyjęto 1 tabletkę danego produktu leczniczego bez względu na jego skład, zgodnie z zasadami kalkulacji DDD dla leków złożonych stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego (DDD dla produktu złożonego stosowanego w nadciśnieniu to zalecana liczba tabletek na dzień [35], [36]; w przypadku ocenianego produktu leczniczego jest to 1 tabletkę na dzień niezależnie od zawartości substancji czynnych [4]).

Na podstawie informacji od Podmiotu odpowiedzialnego o planowanych dostawach produktu Candezek Combi® po objęciu refundacją, obliczono udział każdej prezentacji w rynku sprzedaży produktu złożonego (udział obliczono na podstawie liczby dziennych dawek [ang. *daily dose*; DD] w opakowaniu).

W przypadku współfinansowania produktu leczniczego Candezek Combi® w ramach nowej, osobnej grupy limitowej zakwalifikowano go do odpłatności 30% zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 4 ustawy o refundacji [37], ponieważ wymaga on stosowania powyżej 30 dni oraz jego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy 30% odpłatności nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tj. 100 PLN (5%*2 000 PLN [34]) – brak spełnienia kryterium o którym mowa w art. 14 ust. 1 pkt 2 lit. a ustawy o refundacji [37].

Obliczenia uwzględniające współfinansowanie ocenianej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 przeprowadzono przy założeniu, że refundacja produktu Candezek Combi® nie będzie miała wpływu na kształt grupy limitowej (brak zmiany wysokości limitu finansowania).

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



[REDACTED]

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

Na podstawie przedstawionych powyżej wartości oraz udziału poszczególnych prezentacji w rynku sprzedaży produktu złożonego (udział obliczony na podstawie informacji od Podmiotu odpowiedzialnego o planowanej sprzedaży wyrażonej w DD) obliczono koszt dziennej dawki produktu Candezek Combi® (koszt 1 tabletki, DD), który wyniósł:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3. SPOSÓB FINANSOWANIA I KOSZT STOSOWANIA OPCJONALNYCH TECHNOLOGII LEKOWYCH

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 4. do grona opcjonalnych technologii lekowych zaliczono stosowanie kandesartanu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej (podawanie dwóch osobnych preparatów).

Stosowanie składników terapii skojarzonej stanowiącej komparator dla produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) jest współfinansowane ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” [5].

Amlodypina współfinansowana jest ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny (30% odpłatność pacjenta do wysokości limitu), natomiast kandesartan współfinansowany jest w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone (30% odpłatność pacjenta do wysokości limitu)

[5]. Na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [5] oraz komunikatu NFZ w zakresie oceny wykorzystania leków w 2016 r. [33] oszacowano aktualny kształt rynku i koszt stosowania opcjonalnej technologii refundowanej. Przedstawiono koszt dziennej dawki (DD) odpowiadającej dawce produktu złożonego Candezek Combi®.

Tabela 13. Koszt DD opcjonalnej technologii lekowej.

Substancja; zawartość tabletki*	Koszt DD z perspektywy płatnika publicznego	Koszt DD z perspektywy świadczeniobiorcy
Kandesartan; 8 mg	0,3436 PLN	0,2379 PLN
Kandesartan; 16 mg	0,6820 PLN	0,3783 PLN
Amlodypina; 5 mg	0,1488 PLN	0,1573 PLN
Amlodypina; 10 mg	0,2919 PLN	0,2209 PLN
Kandesartan + amlodypina; 8 mg + 5 mg	0,4924 PLN	0,3953 PLN
Kandesartan + amlodypina; 8 mg + 10 mg	0,6355 PLN	0,4589 PLN
Kandesartan + amlodypina; 16 mg + 5 mg	0,8308 PLN	0,5356 PLN
Kandesartan + amlodypina; 16 mg + 10 mg	0,9739 PLN	0,5992 PLN

* przy oszacowaniach uwzględniono wyłącznie tabletki o takiej samej zawartości substancji czynnej jak w ocenianym produkcie złożonym

Koszt dziennej terapii skojarzonej kandesartanem z amlodypiną w dawce 8 mg + 5 mg, 8 mg + 10 mg, 16 mg + 5 mg oraz 16 mg + 10 mg wynosi odpowiednio:

- 0,4924 PLN, 0,6355 PLN, 0,8308 PLN oraz 0,9739 PLN z perspektywy płatnika publicznego i
- 0,3953 PLN, 0,4589 PLN, 0,5356 PLN oraz 0,5992 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie dziennych kosztów stosowania produktu złożonego Candezek Combi® oraz politerapii składnikami produktu złożonego. Uwzględniono średni ważony koszt politerapii amlodypiną 5 lub 10 mg + kandesartan 8 lub 16 mg oraz średni ważony koszt terapii produktem Candezek Combi®. Do obliczenia średniego ważonego kosztu wykorzystano dane dotyczące udziału dawki 8+5 mg, 8+10 mg, 16+5 mg, 16+10 mg w rynku sprzedaży produktu złożonego (określony na podstawie danych dostarczonych przez Podmiot odpowiedzialny, analogicznie do wykorzystanych w ramach obliczeń średniego ważonego kosztu DD Candezek Combi®).

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



7.4. RYNEK SPRZEDAŻY TECHNOLOGII OPCJONALNEJ

Na podstawie danych uzyskanych z Komunikatu NFZ [33] ustalono wykorzystanie produktów wybranych jako komparatory dla produktu leczniczego Candezek Combi® tj. amlodypiny i kandesartanu – składników politerapii.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Podmiotu odpowiedzialnego przyjęto brak aktualnej sprzedaży produktu leczniczego Candezek Combi®.

Wykorzystanie amlodypiny i kandesartanu – składowych politerapii stanowiącej technologię opcjonalną dla Candezek Combi®, w Polsce w 2016 roku zostało przedstawione w tabeli poniżej. Przedstawiono wykorzystanie tabletek o poszczególnej mocy oraz liczbę refundowanych DDD danej substancji czynnej.

Tabela 15. Rynek sprzedaży analizowanych produktów w Polsce w 2016 roku [33].

Substancja czynna	Dawka	Liczba refundowanych tabletek	Liczba refundowanych DDD
Amlodypina w dawce:	5 mg	226 640 535	226 640 535
	10 mg	140 418 073	280 836 146
	2,5 mg	5 706 090	2 853 045
	Suma	372 764 698	510 329 726
	Suma 5 mg lub 10 mg	367 058 608	507 476 681
Kandesartan w dawce:	8 mg	10 056 494	10 056 494
	16 mg	19 230 750	38 461 500
	32 mg	1 386 896	5 547 584
	Suma	30 674 140	54 065 578
	Suma 8 mg lub 16 mg	29 287 244	48 517 994

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [4], produkt Candezek Combi® będzie przejmował część rynku amlodypiny w dawce 5 mg i 10 mg oraz kandesartanu w dawce 8 mg i 16 mg.

Maksymalna dostępność rynkowa tabletek składników produktu złożonego (amlodypina, kandesartan) o zawartości substancji czynnej jak w produkcie złożonym (8 mg lub 16 mg kandesartan oraz 5 mg lub 10 mg amlodypina) – maksymalny, hipotetyczny rynek dla produktu złożonego określony na podstawie liczby refundowanych tabletek kandesartanu w dawce 8 mg lub 16 mg oraz tabletek

amlodypiny w dawce 5 lub 10 mg – została określona na poziomie 29 287 244 dziennych dawek (minimalna wartość z liczby refundowanych tabletek składników ocenianego produktu), co daje prawie 1 milion opakowań zawierających 30 tabletek.

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że część pacjentów z analizowanego rynku przyjmuje amlodypinę i kandesartan w monoterapii lub w terapii skojarzonej, ale z inną substancją czynną. Tym samym docelowy rynek sprzedaży dla ocenianego produktu złożonego będzie istotnie niższy od wskazanego powyżej.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>.
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (stan na: maj 2017).
- [4] Charakterystyka Produktu Leczniczego Candezek Combi®.
- [5] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.Urz.Min.Zdr.2017.51.
- [6] Kostka-Jeziorny K, Tykarski A. Próba pozycjonowania trzech nowoczesnych sartanów — kandesartanu, telmisartanu i walsartanu w zależności od powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego i chorób współistniejących. *Nadciśnienie tętnicze*. 2013; 17(1):45-60.
- [7] Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Zalecenia ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego - 2007 rok. *Nadciśnienie tętnicze*. 2007; 1-107.
- [8] Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Europejskie wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej – wersja skrócona. *Kardiologia Polska*. 2008; 66(4): 1-48.
- [9] Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. *Kardiologia Polska*. 2012; 70(1): 1-100.
- [10] Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Kardiologia Polska*. 2013; 71(3): 27-118.
- [11] PTNT, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok. *Nadciśnienie tętnicze*. 2011; 15(2): 55-82.
- [12] PTNT, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Nadciśnienie tętnicze*. 2013; 17(2): 69-168.
- [13] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Essential Hypertension: managing adult patients in primary care. 2004.
- [14] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Hypertension - The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical Guideline 127. 2011.
- [15] Sartany – ich właściwości oraz zastosowanie kliniczne. Kardiolog.pl.
- [16] Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults. National Heart Foundation of Australia. 2016.
- [17] Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.
- [18] JBS, Joint British Societies. Heart JBS 2: Joint British Societies' Guidelines On Prevention Of Cardiovascular Disease In Clinical Practice. *JBS*. 2005; 91(5): 1-60.
- [19] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. 2007.
- [20] Szczepaniak-Chicheł L, Tykarski A. Kandesartan w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. *Nadciśnienie tętnicze*. 2012; 16(5): 311-20.
- [21] AHQR, Agency for Healthcare Research and Quality. Hypertension diagnosis and treatment. <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=39321> (stan na: maj 2017).
- [22] ASH, American Society of Hypertension. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. Official Journal of the American Society of Hypertension. 2013.
- [23] WHO, World Health Organization. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/hypertension/en/ (stan na: maj 2017).
- [24] Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Wojciechowska W. Antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II. *Nadciśnienie tętnicze*. 2006; Supplement A.

- [25] Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K, i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2159-219.
- [26] Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego. *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w wieku podeszłym*. *Gerontologia Polska*. 2012; 20(4): 119–47.
- [27] Analiza Weryfikacyjna AOTM Egiramlon. AOTM-DS-4350-06/2012.
- [28] Woźnicka L, Posadzy-Mańczyńska A. Rola preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego. *Przewodnik Lekarza*. 2009; 3: 58-69.
- [29] Pupek-Musialik D, Musialik K. Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego – najnowsze standardy terapii Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2011; 2(3): 159-68.
- [30] Mamcarz A. Prawdziwe oporne nadciśnienie tętnicze. *Nowości w kardiologii*. 2013.
- [31] Szczepaniak-Chicheł L, Tykarski A. Decyzje terapeutyczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce – wyniki badania DETENT. *Arteria Hypertension*. 2008; 12(6): 408-18.
- [32] NICE. *Hypertension in adults – diagnosis and management*. 2016.
- [33] Komunikat DGL Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23.03.2017 r.: Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [34] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. *Dz.U.* 2016 poz. 1456.
- [35] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012*. Oslo, 2011.
- [36] The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- [37] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. *Dz.U.* 2012 poz. 95.
- [38] Analiza Weryfikacyjna AOTM Tertens-AM. AOTM-OT-4350-23/2014.
- [39] Jędrusik P. Ogólne zasady leczenia nadciśnienia tętniczego i wyboru leków hipotensyjnych. *Przewodnik Lekarza*. 2010; 3(4): 19-29.
- [40] Townsend N, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, i wsp. *Coronary heart disease statistics. A compendium of health statistics 2012 edition*. British Heart Foundation: London.
- [41] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, i wsp. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
- [42] Kaplan NM. The prevalence and control of hypertension. 2013, <http://www.uptodate.com/contents/the-prevalence-and-control-of-hypertension> (stan na: maj 2017).
- [43] Charakterystyka Produktu Leczniczego Nitrendypina EGIS®.
- [44] Charakterystyka Produktu Leczniczego Dilzem retard®.
- [45] Charakterystyka Produktu Leczniczego Staveran®.
- [46] Charakterystyka Produktu Leczniczego Plendil®.
- [47] JAPI, *Journal of Association of Physicians of India*. *Epidemiology of Hypertension*. 2013; Suppl. 61: 12-3.
- [48] PBAC, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, <http://www.health.gov.au/> (stan na: maj 2017).
- [49] CADTH, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, <http://www.cadth.ca/> (stan na: maj 2017).
- [50] NICE, *The National Institute for Health and Clinical Excellence*, <http://www.nice.org.uk/> (stan na: maj 2017).
- [51] SMC, *Scottish Medicines Consortium*, <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (stan na: maj 2017).
- [52] AWMSG, *All Wales Medicines Strategy Group*, <http://www.awmsg.org/> (stan na: maj 2017).
- [53] HAS, *Haute Autorité de Santé*, <http://www.has-sante.fr/> (stan na: maj 2017).
- [54] IQWIG, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, <https://www.iqwig.de/> (stan na: maj 2017).
- [55] SBU, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*, <http://www.sbu.se/> (stan na: maj 2017).
- [56] Gajewski P, red. *Interna Szczekilka 2015 – Podręcznik chorób wewnętrznych*. Medycyna Praktyczna. 2015.

- [57] James PA, Oparil S, Carter BL, i wsp. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure for adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Journal of the American Medical Association*. 2014; 311(15): 507-20.
- [58] Skrzypiec-Spring M, Chlebda E, Spring A, i wsp. Nadciśnienie tętnicze – od rozpoznania do leczenia. *Przewodnik Lekarza*. 2005; 4: 28-34.
- [59] Bała B, Cicha M. Nadciśnienie tętnicze. *Magazyn Pielęgniarki i Położnej*. 2011; 11: 14.
- [60] Kosobudzki M, Bortkiewicz A. Genetyczne uwarunkowania chorób układu krążenia. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2012; 6(1): 1-13.
- [61] Knieć M, Kujawska-Łuczak M. Wpływ stylu życia na występowanie nadciśnienia tętniczego u dorosłych. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2012; 3(1): 14-23.
- [62] Dobrek Ł, Thor Piotr J. Postępy w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Część 1. Patofizjologia nadciśnienia tętniczego i obecne standardy leczenia. *Farmacja Polska*. 2012; 68(1): 18-23.
- [63] Gaciong Z, Lewandowski J, Siński M, i wsp. Jak rozpoznać wtórne postacie nadciśnienia tętniczego? *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2008; 2(5): 341-48.
- [64] Lewandowski J, Siński M. Zasady leczenia nadciśnienia tętniczego. *Przewodnik Lekarza*. 2007; 8: 16-26.
- [65] Siński M, Lewandowski J. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego. *Przewodnik Lekarza*. 2007; 8: 10-5.
- [66] Lewandowski J. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego oraz badanie chorego na nadciśnienie tętnicze. *Przewodnik Lekarza*. 2010; 3(4): 30-5.
- [67] Wożakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Czarnecka D, i wsp. Miejsce leków złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego – aktualne problemy w Polsce. *Kardiologia Polska*. 2013; 4: 433-8.
- [68] WHO, World Health Organization, A global brief on Hypertension - Silent killer, global public health crisis.
- [69] Widecka K. Jaką rolę odegrały złożone leki hipotensyjne w poprawie skuteczności leczenia nadciśnienia w Polsce? *Nadciśnienie Tętnicze*. 2012; 16(4): 187-93.
- [70] Minister Zdrowia. Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego na rok 2009, POLKARD. Warszawa 2009.
- [71] Zdrojewski T, Rutkowski, Bandosz P. Epidemiologia palenia papierosów oraz innych czynników ryzyka chorób układu krążenia w Polsce – badanie NATPOL 2011, IV Konferencja „Tytoń albo Zdrowie” im. Prof. F. Venuleta, Warszawa, 09.12.2011.
- [72] Chobanian AV, Barkis GL, Black HR, i wsp. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 Report. *Journal of the American Medical Association*. 2003; 289(19): 2560-71.
- [73] Kawecka-Jaszcz K, Pośnik-Urbańska A, Jankowski P. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w zależności od płci w świetle badań epidemiologicznych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2007; 11(5): 377-83.
- [74] Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, i wsp. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and United States. *Journal of the American Medical Association*. 2003; 289(18): 2363-9.
- [75] Grodzicki T, Gryglewska B, Dubiel J. Nadciśnienie Tętnicze. *Kardiologia u osób w wieku podeszłym*. *Via Medica*. 2003: 5-17.
- [76] Bachórzewska-Gajewska H, Łagoda K, Myszkowska A, i wsp. Analiza przyczyn hospitalizacji i rodzaju leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2009; 13(1): 11-21.
- [77] Charakterystyka Produktu Leczniczego Lacipil®.
- [78] WHO, World Health Organization, http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/ (stan na: maj 2017).
- [79] Wassel A. Rola farmaceuty w monitorowaniu terapii pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze. Ocena farmakoekonomiczna kosztów leczenia. Poznań 2012.
- [80] Zarzeźna-Baran MA, Zdrojewski T, Pęgiel-Kamrat J, i wsp. Polski projekt 400 miast – strategia i oczekiwania. *Zdrowie Publiczne*. 2004; 114(2): 219-23.

- [81] Wierucki Ł, Zdrojewski T, Mogilnaya I, i wsp. Polski projekt 400 miast – wyniki badań pilotażowych. *Nadciśnienie tętnicze*. 2004; 8(5): 307-17.
- [82] Polakowska M, Piotrowski W, Włodarczyk P, i wsp. Program epidemiologiczny oceniający częstość nadciśnienia tętniczego w Polsce w populacji osób dorosłych — badanie PENT Część I. Charakterystyka częstości i stopień kontroli nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2002; 6(3): 157-66.
- [83] International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>.
- [84] Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2014.
- [85] Stachowska M, Szalbierz H, Szewczyzak M, i in. Jakość życia pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze. *Hygeia Public Health*. 2014; 49(4):813-19.
- [86] Zygmuntowicz M, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Jakość życia osób z nadciśnieniem tętniczym. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*. 2011; 7(3): 179-85.
- [87] Steciwko A. i wsp. Leczenie nadciśnienia tętniczego u 74 745 chorych w praktyce lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej — wyniki badania POZ-NAD. *Arterial Hypertension 2008*, vol. 12, no 2, pages 101–108.
- [88] Zygmuntowicz M, Owczarek A, Elibol A, Chudek J. Comorbidities and the quality of life in hypertensive patients. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(7-8):333-40.
- [89] Zdrojewski T, Wizner B, Więcek A, et al. Prevalence, awareness, and control of hypertension in elderly and very elderly in Poland: results of a cross-sectional representative survey. *Journal of Hypertension* 2016, 34:532–538.
- [90] WHO, World Health Organization, Global Health Observatory data, Raised blood pressure. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/.
- [91] Więczkowska H, Bryl W, Hoffmann K. Nadciśnienie tętnicze – choroba trudna i kosztowna. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, 2011, 2(2):132-6.
- [92] Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. NCD Risk Factor Collaboration. *Lancet* 2017; 389: 37–55.
- [93] Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2014, 30:485-501.
- [94] Luehr D, Woolley T, Burke R, et al. *Hypertension Diagnosis and Treatment*. Institute for Clinical Systems Improvement, 2012.

9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja wartości ciśnienia tętniczego według zaleceń <i>European Society of Hypertension</i> i <i>European Society of Cardiology</i> (ESH/ESC), przyjęta w Polsce przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [25] ([10], [12]), [56].	12
Tabela 2. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego według <i>Joint National Committee</i> (JNC) [72].	12
Tabela 3. Karta ryzyka sercowo-naczyniowego opracowana przez ESH i ESC [25] (za [56]).	15
Tabela 4. Nadciśnienie tętnicze na podstawie pomiarów ciśnienia przeprowadzanych o różnych porach dnia i w różnych miejscach, opracowane przez ESH i ESC [25] ([10], [12]).	16
Tabela 5. Zalecenia dotyczące rozpoczęcia leczenia nadciśnienia tętniczego, opracowane przez ESH i ESC [25] ([10], [12]).	25
Tabela 6. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (stan na: maj 2017 rok).	31
Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wskazania w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego (stan na: maj 2017 rok).	43
Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego (stan na: maj 2017 rok).	44
Tabela 9. Koszt 1 DDD amlodypiny i kandesartanu.	46
Tabela 10. Ceny poszczególnych prezentacji ocenianego produktu.	48
Tabela 11. Ceny i limity finansowania produktu leczniczego Candezek Combi® - osobna grupa limitowa	48
Tabela 12. Ceny i limity finansowania produktu leczniczego Candezek Combi® - wspólna grupa limitowa	49
Tabela 13. Koszt DD opcjonalnej technologii lekowej.	50
Tabela 14. Porównanie dziennego kosztu stosowania produktu złożonego i politerapii.	50
Tabela 15. Rynek sprzedaży analizowanych produktów w Polsce w 2016 roku [33].	51
Tabela 16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina).	58

Spis rysunków

Rysunek 1. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w 2000 roku i jego prognozyka w 2025 roku z podziałem na płeć i różne regiony świata [41].	23
Rysunek 2. Możliwe połączenia klas leków hipotensyjnych. Linie ciągłe zielone – połączenia preferowane. Linia przerywana zielona – przydatne połączenie (z pewnymi ograniczeniami). Linia przerywana czarna – możliwe, ale mniej dokładnie zbadane połączenia. Linia ciągła czerwona – połączenie niezalecane [25] ([10], [12], [17]).	60

10. ANEKS

10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej wskazanej w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach.

Tabela 16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina).

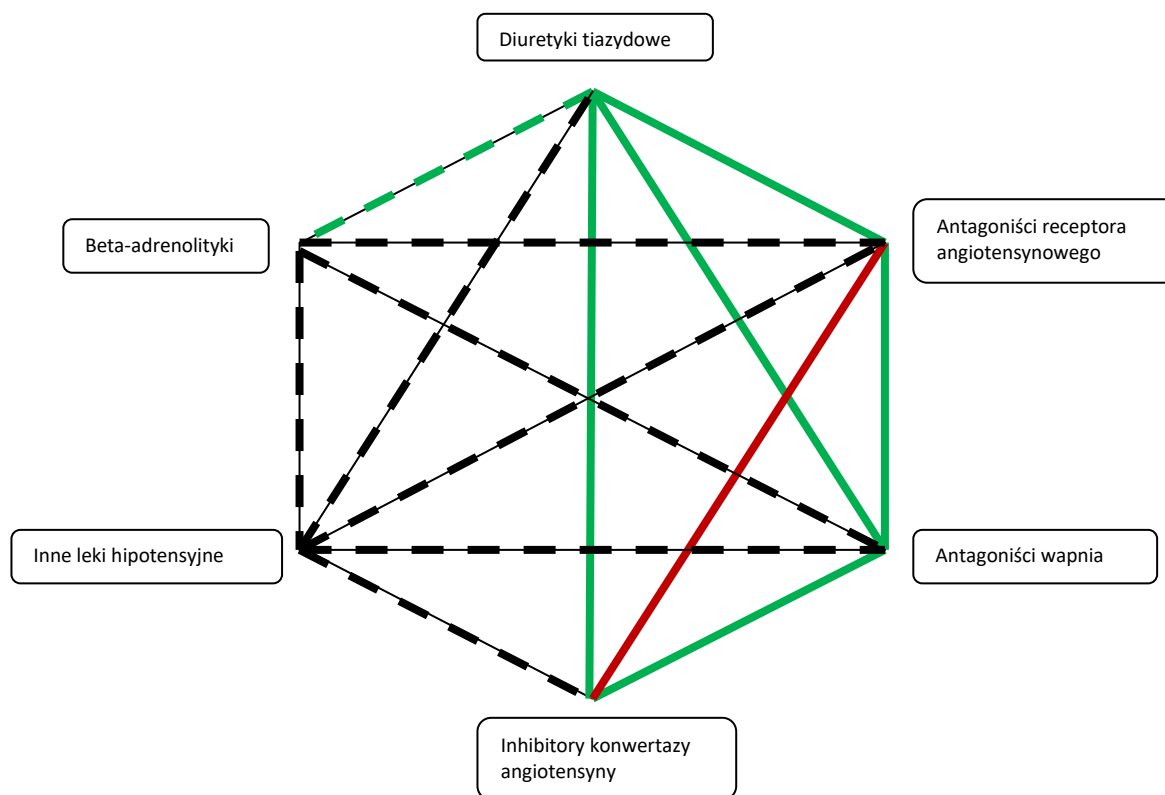
Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)
	produkt złożony: kandesartan + amlodypina (Candezek Combi®) [4] Interwencja wnioskowana
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, połączenie antagonistów receptora angiotensyny II z antagonistami kanału wapniowego / kod ATC: C09DB07.
Mechanizm działania	<p><i>Kandesartanu cyleksetyl</i> jest prolekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego, jest on szybko przekształcany na drodze hydrolizy estru do postaci czynnej - kandesartanu. Kandesartan jest lekiem z grupy AIIIRA, działającym wybiórczo na receptory AT1, silnie wiążącym się z receptorem i powolnie dysocjującym z tego połączenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT1) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II, oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.</p> <p><i>Amlodypina</i> jest inhibitorem napływu jonów wapniowych, należącym do grupy dihydropirydyn (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń.</p>
Wskazania do stosowania	W leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach
Populacja	Dorośli. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Candezek Combi u dzieci w wieku poniżej 18 lat.
Dawkowanie	<u>Dawkowanie</u> : 1 kapsułka na dobę. Pacjenci powinni stosować produkt leczniczy o mocy farmaceutycznej odpowiadającej ich poprzedniemu leczeniu kandesartanem i amlodypiną w postaci osobnych leków. Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów przedstawiono w ChPL [4].

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)
	produkt złożony: kandesartan + amlodypina (Candezek Combi®) [4] Interwencja wnioskowana
	<u>Sposób podania</u> : Podanie doustne. Produkt leczniczy Candezek Combi można zażywać niezależnie od posiłków. Zaleca się, aby produkt leczniczy Candezek Combi zażywać popijając płynami.
Postać farmaceutyczna	Kapsułka twarda, 8 mg + 5 mg, 8 mg + 10 mg, 16 mg + 5 mg, 16 mg + 10 mg
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - Nadwrażliwość na substancje czynne, na pochodne dihydropirydyny, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; <li style="padding-left: 20px;">- Drugi i trzeci trymestr ciąży; <li style="padding-left: 20px;">- Zaburzenia dróg żółciowych i ciężkie zaburzenia czynności wątroby; <li style="padding-left: 40px;">- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny); <li style="padding-left: 40px;">- Ciężkie niedociśnienie tętnicze; <li style="padding-left: 20px;">- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. duże zwężenie zastawki aortalnej); <li style="padding-left: 20px;">- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebytym ostrym zawale mięśnia sercowego; - Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Candezek Combi z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²).
Działania niepożądane	Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej dla omawianego problemu decyzyjnego.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów, Polska
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	8 mg + 5 mg: 23187 8 mg + 10 mg: 23188 16 mg + 5 mg: 23189 16 mg + 10 mg: 23190
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	12 maja 2016 r.; ważne do: 11 maja 2021 r.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Szczegóły zamieszczono w ChPL [4]

10.2. MOŻLIWE POŁĄCZENIA KLAS LEKÓW HIPOTENSYJNYCH



Rysunek 2. Możliwe połączenia klas leków hipotensyjnych. Linie ciągłe zielone – połączenia preferowane. Linia przerywana zielona – przydatne połączenie (z pewnymi ograniczeniami). Linia przerywana czarna – możliwe, ale mniej dokładnie zbadane połączenia. Linia ciągła czerwona – połączenie niezalecane [25] ([10], [12], [17]).

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



11. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	10-04-2017

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.1.-2.5.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Nie dotyczy
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.

<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy z rozdziału 2.1.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.5. oraz 2.6.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdział 2.4. oraz 7.4.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 10.1
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 10.1
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu</i>	Tak, rozdz. 10.1

Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan + amlodypina, kapsułki twarde) wskazany w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach



<i>ATC?</i>	
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 7.1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 10.1
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 10.1
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 7.1
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.5. oraz 2.6.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejestry? 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4. oraz 7.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologią medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz 2.3
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz 2.3
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz 2.3

<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz 2.3
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz 2.3