



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Candezek Combi
(kandesartan+amlodypina)
we wskazaniu:

leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.16.2017

Data ukończenia: 18 października 2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Adamed Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Adamed Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Adamed Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACEI	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AML	Amlodypina
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AR	Analiza racjonalizacyjna
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny II (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>)
ASH	<i>American Society of Hypertension</i>
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	Analiza wpływu na budżet
BP	Ciśnienie tętnicze (ang. <i>blood pressure</i>)
CCB	Blokery kanału wapniowego, antagoniści wapnia (ang. <i>calcium channel blockers</i>)
CER	Współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness ratio</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimisation analysis</i>)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CVD	Choroby układu krążenia (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DBP	Rozkurczone ciśnienie tętnicze (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	Europejski kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
ESH	Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. <i>European Society of Hypertension</i>)
FDC	Leki złożone (ang. <i>Fixed-dose combination</i>)
FEC	Leki stosowane w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. <i>Free Equivalent Combinations</i>)
HAS	Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
ISH	International Society of Hypertension
KAN	Kandesartan
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MD	Średnia różnic (ang. <i>mean difference</i>)
MPR	Współczynnik przyjmowania leku, oszacowany na podstawie liczby dni przyjmowania leku między otrzymaniem kolejnych recept
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NS	Niewydolność serca
NT	Nadciśnienie tętnicze
OR	Iloraz szans
PDC	Iloraz liczby dni w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów i liczby dni trwania okresu obserwacji
PICO	Schemat: populacja, interwencja, populacja, wyn k (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PO	Poziom odpłatności
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Prababilistic Sensitivity Analysis</i>)
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
RAA	Układ renina–angiotensyna–aldosteron
RAS	Bloker układu renina-angiotensyna (ang. <i>renin-angiotensin system inhibitors</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RP	Rada Przejrzystości
SBP	Skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wersja 3.0. Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.1.1. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	27
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	27
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	27

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	27
4.3.	Komentarz Agencji	29
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	31
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	31
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	31
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	31
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	32
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	32
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	32
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	33
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	33
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	34
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	34
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	34
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	35
5.4.	Komentarz Agencji	35
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	36
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	36
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	36
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	37
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	37
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	38
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	39
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	40
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	40
6.4.	Komentarz Agencji	42
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	44
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	45
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	46
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	47
11.	Kluczowe informacje i wnioski	48
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	50
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	51
14.	Źródła.....	52
15.	Załączniki.....	54

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.08.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4601.340.2017.KWA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 5 mg, 30 szt., kod EAN 5906414001969
 - Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 5 mg, 90 szt., kod EAN 5906414001990
 - Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 10 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002027
 - Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 10 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002058
 - Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 5 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002089
 - Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 5 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002119
 - Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 10 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002140
 - Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 10 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002171
- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 5 mg, 30 szt., kod EAN 5906414001969 – [REDACTED]
- Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 5 mg, 90 szt., kod EAN 5906414001990 – [REDACTED]
- Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 10 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002027 – [REDACTED]
- Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 10 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002058 – [REDACTED]
- Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 5 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002089 – [REDACTED]
- Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 5 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002119 – [REDACTED]
- Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 10 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002140 – [REDACTED]
- Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 10 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002171 – [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
-

Podmiot odpowiedzialny

Adamed Sp. z o.o

Pieńków 149

05-152 Czosnów

Polska

Wnioskodawca

Adamed Sp. z o.o

Karowa 31A

00-324 Warszawa

Polska

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde: <ul style="list-style-type: none"> • 8 mg + 5 mg, 30 szt., kod EAN 5906414001969 • 8 mg + 5 mg, 90 szt., kod EAN 5906414001990 • 8 mg + 10 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002027 • 8 mg + 10 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002058 • 16 mg + 5 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002089 • 16 mg + 5 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002119 • 16 mg + 10 mg, 30 szt., kod EAN 5906414002140 • 16 mg + 10 mg, 90 szt., kod EAN 5906414002171
Kod ATC	C09DB07
Substancja czynna	kandesartan cyleksetylu + amlodypina
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach.
Dawkowanie	1 kapsułka na dobę. Pacjenci powinni stosować produkt leczniczy o mocy farmaceutycznej odpowiadającej ich poprzedniemu leczeniu kandesartanem i amlodypiną w postaci osobnych leków.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Candezek Combi zawiera dwie substancje czynne o działaniu przeciwnadciśnieniowym o uzupełniających się mechanizmach kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: antagonistę receptora angiotensyny II kandesartan cyleksetylu oraz antagonistę kanału wapniowego z grupy dihydropirydyn, amlodypinę. Połączenie tych substancji wykazuje kumulatywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze w większym stopniu, niż każdy ze składników osobno. Amlodypina hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika bezpośrednio z działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu wynika ze zmniejszonego obwodowego oporu naczyniowego, bez odruchowej tachykardii. Brak jest doniesień o ciężkim lub nadmiernym obniżeniu ciśnienia po przyjęciu pierwszej dawki lub o efekcie z odbicia po zaprzestaniu leczenia. Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas kontynuacji leczenia, pełne działanie obniżające ciśnienie tętnicze, niezależnie od dawki, jest na ogół osiągnięte w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Źródło: ChPL Candezek Combi

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	12.05.2016 r., URPL
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego.

Źródło: ChPL Candezek Combi

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Candezek Combi nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Podobnie nie były oceniane w Agencji żadne produkty złożone zawierające kandesartan. Oceniane były natomiast inne produkty złożone zawierające amlodypinę stosowane w nadciśnieniu tętniczym.

W 2015 roku produkt leczniczy Sobycombi (bisoprolol + amlodypina) uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości, ale negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Negatywna rekomendacja była uzasadniona tym, że podawanie bisoprololu i amlodypiny o tej samej porze może powodować słabszą kontrolę ciśnienia u pacjentów niż w przypadku podawania tych substancji o różnych porach dnia. W 2014 roku produkty Tertens-AM (indapamia + amlodypina) i Alortia (lortasan + amlodypina) oraz w 2012 roku produkt leczniczy Egiramlon (rampiryl + amlodypina) uzyskały pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT. Rekomendacje pozytywne uzasadniono poprawą przestrzegania zaleceń lekarskich w przypadku stosowania produktu złożonego w stosunku do politerapii tymi samymi substancjami w osobnych preparatach oraz faktem, iż wiele międzynarodowych wytycznych klinicznych rekomenduje stosowanie produktów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Produkty lecznicze Tertens i Egiramlon rekomendowano finansować w ramach nowej grupy limitowej, natomiast produkt Alortia i Sobycombi w ramach istniejącej grupy limitowej (odpowiednio 45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone oraz 41.0, antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny).

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowisk RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Sobycombi (bisoprolol + amlodypina)	
<p>Stanowisko RP nr 40/2015, nr 41/2015 nr 42/2015, nr 43/2015 nr 44/2015, nr 45/2015 nr 46/2015, nr 47/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sobycombi (bisoprololi fumaras + amlodipinum), we wskazaniu: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0 (antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny) i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%, pod warunkiem określenia cen dla wszystkich typów opakowań produktu leczniczego Sobycombi w taki sposób, aby w żadnym przypadku nie powodowały one wzrostu wydatków świadczeniobiorców, w porównaniu ze stosowaniem osobno najtańszych preparatów amlodypiny i bisoprololu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Sobycombi w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia, w porównaniu ze stosowaniem skojarzonej terapii osobnymi preparatami amlodypiny i bisoprololu, potwierdzają słabej jakości dowody naukowe. Amlodypina i bisoprolol są jednak lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a łączenie preparatów jest rekomendowane w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych jako działanie poprawiające współpracę pomiędzy lekarzem a pacjentem. To z kolei ma istotny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe.</p> <p>Z perspektywy płatnika publicznego przeprowadzone analizy ekonomiczne wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia, w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, w przypadku refundacji produktu leczniczego w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0. Ponieważ zmniejszenie kosztów terapii z perspektywy świadczeniobiorcy (lub, co najmniej, brak wzrostu cen leków w porównaniu ze stosowaniem osobno najtańszych preparatów amlodypiny i bisoprololu) sprzyja poprawie przestrzegania zaleceń lekarskich, cena wszystkich opakowań preparatu złożonego nie powinna być wyższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 28/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Nie ma wątpliwości co do skuteczności leczenia w obu wskazaniach amlodypiny i bisoprololu, ale w przypadku przyjmowania beta-adrenolityków oraz blokerów kanałów wapniowych ważna jest chronoterapia. W związku z odmiennym mechanizmem działania, podawanie tych leków o różnych porach dnia może zapewnić lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego przez cały dzień. Nie udowodniono (być może ze względu na brak badań) podobnej skuteczności wnioskowanej technologii w porównaniu do terapii skojarzonej podawanej w różnych porach dnia. Przedstawione dowody naukowe stanowią ograniczone źródło wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii złożonej zawartej w jednym produkcie.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Alortia (losartan + amlodypina)	
<p>Stanowisko RP nr 305/2014 z dnia 27 października 2014 r.</p>	<p>RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105655, we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji*, jako lek dostępny w aptece na receptę w ramach istniejącej grupy limitowej (45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone) oraz wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Umiarkowanej/dobrej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Alortia w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia. Łączenie preparatów jest rekomendowane w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych, jako działanie poprawiające przestrzeganie zaleceń lekarskich. To z kolei ma istotny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe. Przeprowadzone analizy ekonomiczne wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia, w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej. Rada uważa za zasadne aby, w każdym czasie, cena preparatu złożonego była niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 232/2014 z dnia 27 października 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Alortia we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji*, jako lek dostępny w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej (45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone) oraz wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Alortia (losartan w połączeniu z amlodypiną) w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych zalecają stosowanie łączonych preparatów jako działanie wspomagające przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów. Ma to istotny wpływ na skuteczność prowadzonego leczenia. Przeprowadzone analizy ekonomiczna i finansowa wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej. Prezes Agencji, w ślad za Radą Przejrzystości, uważa za zasadne, stałe utrzymanie ceny preparatu złożonego poniżej sumy cen minimalnych poszczególnych składników.</p>
Tertens-AM (indapamidum + amlodypina)	
<p>Stanowisko RP nr 255/2014, nr 256/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Amlodypina (CCB) oraz indapamid (diuretyk tiazypodopodobny) są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Według wytycznych, połączenie leków z takich grup, jest jednym z zalecanych. Wskazują one również na to, że politerapia stosowana w jednej tabletkie, wiąże się z lepszą współpracą na linii lekarz-pacjent, co przekłada się na lepszą skuteczność leczenia. W związku z faktem, iż nie przeprowadzono badań klinicznych, w których porównywano skuteczność terapii przy pomocy oddzielnie stosowanych preparatów amlodypiny i indapamidu z lekiem złożonym zawierającym obie wymienione substancje czynne Rada uważa, że cena leku nie powinna być wyższa niż suma cen minimalnych dla poszczególnych składników.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 205/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska RP, uważa za zasadne objęcie ww. produktu leczniczego w wymienionym wskazaniu, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością. Obie substancje czynne zastosowane w produkcie leczniczym Tertens-AM są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Odnalezione wytyczne zalecają skojarzone stosowanie diuretyka i antagonisty kanałów wapniowych. Wskazują one również na to, że politerapia stosowana w jednej tabletkie, wiąże się z lepszą współpracą na linii lekarz-pacjent co przekłada się na lepszą skuteczność leczenia.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Egiramlon (ramipryl + amlodypina)	
<p>Stanowisko RP nr 41/2013, nr 42/2013, nr 43/2013, nr 44/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p>	<p>RP uważa za zasadne finansowanie leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze z poziomem odpłatności 30%, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego nie będzie wyższa niż suma najniższych cen składników.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie tego złożonego preparatu zgodne jest z aktualnymi eksperckimi zaleceniami. Jego przydatność potwierdzają minimalne wymagane wyniki badań ocenianej interwencji i komparatorów. Wobec nieprzekonywujących analiz ekonomicznych Rada proponuje 30% odpłatność, jaką mają aktualnie preparaty amlodypiny.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 27/2013 z dnia 18 lutego.2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Egiramlon (ramiprilum + amlodipinum), zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesowego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska RP, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności 30%. Jednocześnie, Prezes podtrzymuje sugestie Rady, iż cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jej składników.</p>

*zarejestrowane wskazanie produktu leczniczego Alortia: leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Candezek Combi 8 mg + 5 mg, 30 szt. – ██████████ • Candezek Combi 8 mg + 5 mg, 90 szt. – ██████████ • Candezek Combi 8 mg + 10 mg, 30 szt. – ██████████ • Candezek Combi 8 mg + 10 mg, 90 szt. – ██████████ • Candezek Combi 16 mg + 5 mg, 30 szt. – ██████████ • Candezek Combi 16 mg + 5 mg, 90 szt. – ██████████ • Candezek Combi 16 mg + 10 mg, 30 szt. – ██████████ • Candezek Combi 16 mg + 10 mg, 90 szt. – ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Nowa, osobna grupa limitowa*
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie dotyczy

*Przeprowadzono również AE i AWB przy założeniu, że Candezek Combi zostanie objęty refundacją w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie w pełni pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Candezek Combi.

Wg wytycznych klinicznych PTNT 2015 większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga dwóch leków hipotensyjnych, przy czym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia zaleca się rozpoczęcie leczenia od dwóch leków. Skojarzenie kandesartanu – antagonisty receptora angiotensynowego (ARB) i amlodypiny – blokera kanału wapniowego (CCB) jest jednym z podstawowych skojarzeń stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Jednocześnie, zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, w przypadku wydania pozytywnej zgody refundacyjnej dla leku Candezek Combi, będzie możliwe jego zastosowanie wyłącznie u pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni kandesartanem i amlodypiną w oddzielnych preparatach.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Candezek Combi, będzie on dostępny w aptece na receptę przy poziomie odpłatności 30%. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskowany lek wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a jednocześnie miesięczny koszt jego stosowania, przy odpłatności 30% dla świadczeniobiorcy, nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Grupa limitowa

Wnioskodawca w wariantcie podstawowym wnosi o utworzenie dla leku Candezek Combi odrębnej grupy limitowej w ramach katalogu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym). Jako wariant dodatkowy rozpatrywane jest potraktowanie wnioskowanego leku jako kolejnego odpowiednika kandesartanu i związane z tym włączenie go do istniejącej grupy limitowej 45.0 (Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone).

Zgodnie z art. 15 ust. 3 Ustawy refundacyjnej tworzenie odrębnej grupy limitowej dopuszczalne jest w sytuacji, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Wnioskodawca w ramach AKL wykonał porównanie skuteczności KAN+AML z monoterapią KAN i AML, ale jednocześnie odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego dowody naukowe nie pozwoliły na potwierdzenie dodatkowego efektu zdrowotnego preparatu Candezek Combi w odniesieniu do innych złożonych preparatów hipotensyjnych z grupy limitowej 45.0. W zaistniałej sytuacji, właściwe wydaje się rozpatrywanie, jako wariantu podstawowego, możliwości włączenia ocenianego produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej 45.0 czyli do grupy droższego składnika – kandesartan. Za takim rozwiązaniem przemawia również fakt, iż w ramach tej grupy limitowej refundowany jest już produkt leczniczy Alortia (losartan + amlodypina) stanowiący również połączenie inhibitora receptora angiotensyny i antagonisty kanału wapniowego.

W analizach przyjęto, że w przypadku włączenia leku Candezek Combi do grupy limitowej 45.0 nie zmieni się podstawa limitu, tj. będzie go nadal wyznaczał lek Telmisartanum 123ratio, tabl., 40 mg. Natomiast w przypadku utworzenia nowej, osobnej grupy limitowej, limit refundacyjny będzie wyznaczał produkt Candezek Combi 8 mg + 10 mg, 90 tabl.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie cen poszczególnych prezentacji preparatu Candezek Combi oraz cen opakowań z perspektywy NFZ i pacjenta przy założeniu włączenia leku do grupy 45.0 oraz przy ustanowieniu nowej grupy limitowej dla tego preparatu.

Tabela 6. Ceny dla NFZ i pacjenta w zależności od grupy limitowej

Wnioskowany produkt leczniczy	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Nowa grupa*				Istniejąca grupa limitowa 45.0**			
				CDB [zł]	LIMIT [zł]	Cena dla NFZ [zł]	Cena dla pacjenta [zł]	CDB [zł]	LIMIT [zł]	Cena dla NFZ [zł]	Cena dla pacjenta [zł]
Candezek Combi 8 mg + 5 mg, 30 szt.											
Candezek Combi 8 mg +											

Wnioskowany produkt leczniczy	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Nowa grupa*				Istniejąca grupa limitowa 45.0**			
				CDB [zł]	LIMIT [zł]	Cena dla NFZ [zł]	Cena dla pacjenta [zł]	CDB [zł]	LIMIT [zł]	Cena dla NFZ [zł]	Cena dla pacjenta [zł]
10 mg, 30 szt.											
Candezek Combi 16 mg + 5 mg, 30 szt.											
Candezek Combi 16 mg + 10 mg, 30 szt.											
Candezek Combi 8 mg + 5 mg, 90 szt.											
Candezek Combi 8 mg + 10 mg, 90 szt.											
Candezek Combi 16 mg + 5 mg, 90 szt.											
Candezek Combi 16 mg + 10 mg, 90 szt.											

*W obliczeniach przyjęto, że 1 DDD Candezeku Combi to 1 tabletkę, niezależnie od zawartości substancji czynnych

**W obliczeniach przyjęto DDD dla droższego składnika, tj. kandesartanu (8 mg)

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Nadciśnienie tętnicze (ang. *arterial hypertension*) definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg.

Tabela 7. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego (mm Hg) na podstawie wytycznych ESH/ESC (2013) oraz PTNT (2015)

Kategoria	Wartość ciśnienia tętniczego (mm Hg)*		
	Skurczowe		Rozkurczowe
ciśnienie optymalne	< 120	i	< 80
ciśnienie prawidłowe	120-129	i/lub	80-84
ciśnienie wysokie prawidłowe	130-139	i/lub	85-89
nadciśnienie tętnicze stopnia 1.	140-159	i/lub	90-99
nadciśnienie tętnicze stopnia 2.	160-179	i/lub	100-109
nadciśnienie tętnicze stopnia 3.	≥ 180	i/lub	≥ 110
izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe	≥ 140	i	< 90

*na podstawie klinicznych pomiarów ciśnienia tętniczego (w gabinecie lekarskim)

Nadciśnienie tętnicze dzieli się na:

- nadciśnienie tętnicze pierwotne (bez jednoznacznej przyczyny):
 - nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży
 - nadciśnienie tętnicze białego fartucha i nadciśnienie tętnicze ukryte
 - oporne nadciśnienie tętnicze
 - nadciśnienie tętnicze złośliwe
- nadciśnienie tętnicze wtórne (o znanej przyczynie)

Nadciśnienie tętnicze pierwotne jest to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego. Powstaje ono, w przeciwieństwie do nadciśnienia tętniczego wtórnego, bez jednoznacznej przyczyny i jest spowodowane

różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które wpływają na zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego.

Etiologia i patogeneza

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

Rozpoznawanie

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego należy oprzeć na ≥ 2 pomiarach ciśnienia tętniczego wykonanych podczas 2 lub 3 wizyt zaplanowanych w odstępie kilku miesięcy w przypadku nieznacznie podwyższonych wartości ciśnienia albo kilku tygodni lub dni, gdy wartości ciśnienia są znacznie podwyższone, stwierdzono powikłania narządowe lub ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest duże lub bardzo duże. W szczególnie ciężkich przypadkach rozpoznanie można oprzeć na pomiarach wykonanych podczas jednej wizyty. Pomocniczo stosuje się badania laboratoryjne, EKG, RTG klatki piersiowej i badanie dna oka.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny niepowikłanego nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest mało charakterystyczny. W większości przypadków nadciśnienie pierwotne przez wiele lat przebiega bezobjawowo. Chorzy często zgłaszają ból głowy, zaburzenia snu lub łatwe męczenie się.

Nadciśnienie tętnicze pierwotne może mieć różny przebieg. U niektórych chorych przez długi czas ma charakter zmienny i nie powoduje powikłań narządowych, u innych zaś od początku ma charakter utrwalaony i prowadzi do tego typu powikłań.

Podwyższone ciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych. Ciśnienie skurczowe wyższe o 20 mm Hg lub rozkurczowe wyższe o 10 mm Hg wiąże się z blisko 2-krotnie większym ryzykiem zgonu z przyczyn naczyniowych – nieco większym u osób młodszych, a mniejszym u starszych. Zależność ta utrzymuje się w zakresie od bardzo wysokiego ciśnienia tętniczego aż do 115/75 mm Hg, czyli wartości uznanych za optymalne. Obniżenie ciśnienia tętniczego (nawet niewielkie) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Według badania NATPOL 2011 rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej dorosłych Polaków (< 80 r.ż.) wynosi 32%. Częściej chorują mężczyźni (35% vs 29%). Wykrywalność nadciśnienia tętniczego wynosi 70%. Odsetek chorych z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym to 26%. Nadciśnienie tętnicze pierwotne dotyczy więcej niż 90% przypadków występowania nadciśnienia.

Aktualne postępowanie medyczne

W leczeniu wskazań nagłych i pilnych o sposobie postępowania decydują wysokość ciśnienia tętniczego, rodzaj powikłań narządowych, wiek chorego i choroby współistniejące. Leczenie przewlekłe nadciśnienia tętniczego obejmuje zmianę stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych i zwalczanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – w razie wskazań leczenie hipolipemizujące i przeciwplatekcyjne. Główne grupy leków przeciwnadciśnieniowych, uznanych w wytycznych, jako podstawowe do stosowania w monoterapii i leczeniu skojarzonym, to diuretyki, beta-blokery, blokery kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensynowego. Skuteczność tych grup w obniżaniu ciśnienia tętniczego i zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego jest podobna.

Źródła: Szczekliak 2016, PTNT 2015, AWA Sobycombi 2015

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono dane z NFZ dotyczące liczby pacjentów dorosłych oraz pacjentów powyżej 75 r.ż. przyjmujących jednocześnie leki z grup limitowych 41.0 oraz 45.0 w porównaniu do łącznej liczby pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Z danych wynika, że około 0,4% wszystkich osób z nadciśnieniem tętniczym stosuje łącznie kandesartan i amlodypinę. Spośród tych osób ok. 27-30% to osoby powyżej 75 roku życia, czyli potencjalna populacja, która będzie korzystać z tych leków jeżeli zostaną one wpisane na listę bezpłatnych leków dla seniorów.

Tabela 8 Dane NFZ odnośnie populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Rok	Łączna liczba dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym	Liczba dorosłych pacjentów przyjmujących jednocześnie leki z grup 41.0 i 45.0	Liczba pacjentów 75+ przyjmujących jednocześnie leki z grup 41.0 i 45.0
2017	5 432 312	24 205	7 302
2016	6 587 018	29 622	8 805
2015	6 709 505	30 213	8 591
2014	6 949 953	32 179	8 847
2013	6 729 518	29 947	8 068
2012	6 478 221	22 833	6 101
2011	6 149 412	18 038	4 823
2010	6 147 000	12 709	3 439
2009	6 134 931	11 728	3 046
2008	4 524 001	10 466	2 581

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Stronę Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (<http://www.ptkardio.pl/Wytyczne-278>)
- Stronę Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (<https://nadcisnienietetnicze.pl>)
- National Guideline Clearinghouse (<https://www.guideline.gov/>);
- National Institute for Health and Clinical Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/>);
- American College of Chest Physicians (<http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources>)
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie (<http://www.dga-gefaessmedizin.de/startseite.html>)
- European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org/>)
- Hypertension Canada (<https://www.hypertension.ca/en/>)
- American Geriatrics Society (<http://www.americangeriatrics.org/>)
- American Society of Hypertension (<http://www.ash-us.org/>)
- European Society of Hypertension (<http://www.eshonline.org/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.08.2017. W wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego wskazuje się na 5 głównych grup leków hipotensyjnych tj.: diuretyki tiazydowe (lub tiazydopodobne), beta-adrenolityki, antagonistów wapnia, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę oraz leki blokujące receptor AT1 (sartany). Ponadto w II linii leczenia w celu zwiększenia skuteczności leczenia zalecane jest zastosowanie terapii złożonej stanowiącej stałe połączenie dwóch lub trzech leków. U pacjentów z nadciśnieniem 2 i 3 stopnia terapia skojarzona może być również stosowana w I linii leczenia.

Wg wytycznych PTNT 2015 oraz ESH/ESC 2013 w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone (FDC), które są stałym połączeniem dwóch leków. Pozwala to osiągnąć poprawę w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wytyczne praktyki klinicznej – nadciśnienie tętnicze.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTNT 2015 (Polska)	W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym farmakoterapię hipotensyjną można rozpocząć od 5 głównych grup leków hipotensyjnych (tzw. leki I rzutu) o udowodnionym wpływie na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> Nie odnaleziono informacji o konflikcie interesów autorów</p>	<ul style="list-style-type: none"> - diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne), - beta-adrenolityki (preferowane wazodilatacyjne), - antagoniści wapnia (preferowane dihydropirydynowe)(CCB), - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), - leki blokujące receptor AT1 (ARB). <p>W nadciśnieniu tętniczym 2 i 3 stopnia leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia jednego lub obu leków do dawki maksymalnej. Do podstawowych połączeń 2-lekowych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACEI + antagonistą wapnia [kolor zielony] • ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny [ziel.] • ARB + diuretyk tiazydowy [ziel] • ARB + antagonistą wapnia [ziel.] • ACEI + beta-adrenolityk – u pacjentów z nadciśnieniem i powłokami sercowymi [ziel.] • leki blokujące RAA + diuretyki oszczędzające potas – możliwa hiperkaliemia [ziel.] • antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy oraz beta-adrenolityk + antagonistą wapnia (pochodna dihydropirydyny) – rzadziej stosowane, głównie w przypadku przeciwwskazań do leków blokujących układ RAA [ziel.] <p>Niezalecane jest m.in. połączenie dwulekowe ARB – ACEI [czerw.] diuretyk w połączeniu z α-adrenolitykiem ze względu na zwiększone ryzyko hipotonii ortostatycznej.</p> <p>W leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone (FDC), stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia, uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Stosowanie preparatów złożonych dodatkowo zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego w stosunku do algorytmu monoterapii-terapia skojarzona, a jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Preparaty złożone są rekomendowane do rozpoczęcia leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2 stopnia. W przyszłości leczenie skojarzone lekami w dawkach mniejszych niż standardowe dostępne w leku złożonym może okazać się alternatywą w rozpoczęciu terapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym 1 i 2/3 stopnia.</p> <p><i>Siła rekomendacji oznaczona jest kolorami:</i></p> <p><i>zielony</i> — zalecenie określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych, ewentualnie na jednoznacznej opinii ekspertów wynikającej z codziennej praktyki klinicznej;</p> <p><i>żółty</i> — sugestię zasadności określonego postępowania, mimo braku lub niejednoznacznych dowodów z badań naukowych, opartą na opinii większości ekspertów wynikającej ze zdrowego rozsądku i osobistego doświadczenia klinicznego;</p> <p><i>czerwony</i> — zalecenie szkodliwości określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych lub braku uzasadnienia określonego postępowania.</p>
<p>HC 2017 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie odnaleziono informacji o konflikcie interesów autorów</p>	<p>Leczenie farmakologiczne:</p> <p><u>I linia leczenia</u> – monoterapia lub terapia jednotabletkowa (SPC) preparatem złożonym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretyki tiazydowe [A], długodziałające diuretyki tiazydowe [B] - beta-blokery u pacjentów <60 r.ż. [B], - blokery kanału wapniowego [B], - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) [B], - leki blokujące receptor AT1 (ARB, sartany) [B] <p><u>II linia leczenia</u> – Jeśli docelowy poziom BP nie będzie osiągnięty należy zastosować dodatkowy lek hipotensyjny z pierwszej linii leczenia lub kombinację tych leków [B]. Kombinacja leków z grup ARB i ACEI nie jest wskazana w terapii skojarzonej [B].</p> <p><u>III linia leczenia</u> – Jeśli docelowy poziom BP nadal nie zostanie osiągnięty należy dodać inny hipotensyjny lek [D]</p> <p><i>Poziom zaleceń był oceniany na podstawie siły dowodów począwszy od klasy A (najsilniejsze dowody, na podstawie najwyższej jakości badań) do stopnia D (najsłabsze dowody, w oparciu o badania niskiej jakości lub na podstawie opinii ekspertów)</i></p>
<p>NICE 2016 (Wlk. Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Chorobę należy podejrzewać u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 140/90 mm Hg lub wyższym.</p> <p>Docelową wartością ciśnienia jest wartość poniżej 140/90 mm Hg lub poniżej 150/90 mm Hg w przypadku pacjentów > 80 lat.</p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób poniżej 55 roku życia zaleca się leczenie z wykorzystaniem ACEI lub ARB - w zależności od tolerancji leku, • u osób powyżej 55 r.ż. oraz osób czarnoskórych, pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego w każdym wieku, w pierwszym etapie leczenia zaleca się stosowanie CCB (w przypadku, gdy podanie tego leku nie jest korzystne dla pacjenta, należy zastosować diuretyk tiazydopodobny), • nie zaleca się połączenia ACEI + ARB; • możliwa terapia diuretykami tiazydowymi (indapamid, chlortalidon) • beta-blokery nie są preferowane do zastosowania w pierwszej linii leczenia. Jednakże ich podania mogą być

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>rozważone u młodszych osób, w szczególności np. z nietolerancją bądź przeciwwskazaniami do stosowania ACEI oraz ARB (w przypadku rozpoczęcia leczenia beta-blokerami i gdy wymagane jest zastosowanie drugiego leku należy użyć CCB bądź diuretyk tiazydopodobny).</p> <p><u>II linia leczenia:</u> Zaleca się terapię składającą się z leków należących do grupy CCB z lekami z grupy ACEI lub ARB (jeśli niemożliwa jest terapia lekiem z grupy CCB, należy go zamienić na diuretyk tiazydowy).</p> <p><u>III linia leczenia:</u> Zaleca się leczenie z wykorzystaniem ACEI lub ARB + CCB + diuretyki, gdy jest wymagana terapia za pomocą 3 leków.</p> <p><u>IV linia leczenia:</u> W przypadku osób, u których po leczeniu optymalną lub najlepiej tolerowaną dawką ACEI lub ARB z CCB i diuretykiem, ciśnienie krwi pozostaje wyższe niż 140/90 mmHg, zaleca się rozważanie podania czwartego leku przeciwnadciśnieniowego i/lub zasięgnięcie opinii ekspertów. Jeżeli terapia diuretykami na IV etapie leczenia nie przynosi skutku można rozważyć leczenie beta- lub alfa-blokerami.</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p>
<p>NHFA 2016 (Australia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Zmiana stylu życia jest rekomendowana dla wszystkich chorych (siła rekomendacji: S)</p> <p>I linia terapii obejmuje stosowanie zarówno w monoterapii jak i politerapii (S, poziom dowodów I):</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretyków tiazydowych, - antagoniści kanału wapnia (CCB), - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, - leki blokujące receptor AT1 (ARB). <p>Beta blokery nie powinny być stosowane w I linii terapii, ze względu na mniej korzystny balans pomiędzy efektywnością i bezpieczeństwem niż ww. grupy leków (S, I). Inhibitory ACE i leki z grupy ARB nie powinny być łączone w politerapii (S, I).</p> <p>U pacjentów z mocno podwyższonym ciśnieniem (SBP > 160 mm Hg i DBP 100 mm Hg) powinno być rozważone rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej (W). Potencjalne korzyści przy takim leczeniu to szybsza redukcja BP, mniejsza częstotliwość zmian leków i ich dawek oraz zmniejszenie ryzyka klinicznej inercji. Ograniczeniami terapii skojarzonej mogą być: brak oszacowania korzyści ze stosowania pojedynczych substancji oraz przypisania im efektów niepożądanych.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> <i>Strong (S) – silna (gdy korzyści przeważają nad ograniczeniami),</i> <i>Weak (W) – słaba (niejasne dowody na przewagę korzyści nad ograniczeniami).</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i> <i>I – przeglądy systematyczne badań poziomu II</i> <i>II – badania RCT</i> <i>III-1 – badania pseudo RCT,</i> <i>III-2 – badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, nierandomizowane z grupą kontrolną</i> <i>III-3 – badania jedno- lub dwuramienne, historyczne badania kontrolne bez grupy kontrolnej</i> <i>IV – serie przypadków</i></p>
<p>CHEP 2014 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów i zrezygnowali z głosowania przy niektórych punktach wytycznych</p>	<p>Nadciśnienie tętnicze samoistne:</p> <p>W monoterapii zaleca się zastosowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne (poziom A), b) beta-blokery (u osób poniżej 60 r.ż.) (poziom B), c) inhibitory konwertazy angiotensyny - ACEI (z wykluczeniem pacjentów czarnoskórych) (poziom B), d) antagoniści kanału wapniowego - CCB (poziom B), e) inhibitory receptora angiotensyny - ARB (poziom B). <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych zaleca się zmianę na lek z innej grupy.</p> <p>Gdy leczenie nie jest skuteczne (nie osiągnięto odpowiedniej wartości ciśnienia tętniczego), należy dodać drugi lek wybrany z powyższej listy. Leczenie dwoma substancjami można rozpocząć również wtedy, gdy wyjściowe wartości ciśnienia są wyższe o 20 mm Hg dla SBP lub 10 mm Hg dla DBP od wartości pożądanых. Nie zaleca się stosowania połączenia ACEI z ARB.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> <i>klasa A – oparta na dowodach z randomizowanych badań klinicznych lub przeglądów systematycznych tych badań,</i> <i>klasa B – oparta na dowodach z niższej jakości RCT lub przeglądach tych badań,</i> <i>klasa C – oparta na badaniach niższego poziomu, o gorszej precyzji wyników,</i> <i>klasa D – oparte na podstawie opinii ekspertów.</i></p>
<p>JNC 2014 (USA)</p>	<p>W populacji osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym (niepowiązanym z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek), zaleca się rozpoczęcie terapii od diuretyku tiazydopodobnego, CCB, ACEI lub ARB w monoterapii bądź</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> 4 członków panelu (24%) zgłosiło konflikt interesów i zrezygnowało z głosowania przy niektórych punktach wytycznych</p>	<p>w skojarzeniu [B]. Według rekomendacji połączenie ACEI oraz ARB nie powinno być stosowane.</p> <p>Wskazana w wytycznych strategia II linii leczenia zaleca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie dawki leku stosowanego w monoterapii do maksimum przed dodaniem drugiego leku, (jeśli nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego) lub • dodanie kolejnego leku przed osiągnięciem maksymalnej dawki pierwszego leku lub • rozpoczęcie terapii 2 lekami z różnych klas lub lekiem złożonym. <p>Pacjenci powyżej 60 lat powinni stosować terapię hipotensyjną do docelowego obniżenia SBP poniżej 150 mm Hg i DBP poniżej 90 mm Hg [A].</p> <p><u>Jakość dowodów:</u> wysoka - dowody obejmują spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych i przeprowadzonych badań na reprezentatywnej populacji, które bezpośrednio oceniają wpływ leczenia na uzyskany efekt zdrowotny (≥2 spójne wysokiej jakości RCT lub wiele spójnych badań obserwacyjnych bez znaczących uchybień metodologicznych, umiarkowana - dowody są wystarczające do określenia wpływu na wyniki zdrowotne, jednakże liczba, jakość, spójność dowodów, uogólnienia w rutynowej praktyce lub pośredni charakter dowodów wpływa na wyniki zdrowotne niska – dowody są niewystarczające by oszacować efekty zdrowotne ze względu na ograniczoną liczbę badań lub niespójność dowodów</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u> A – silna rekomendacja B – umiarkowana rekomendacja C – słaba rekomendacja D – rekomendacja przeciw stosowaniu terapii E – opinie ekspertów, dalsze badania są rekomendowane N – bez rekomendacji za lub przeciw terapii (nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania lub przeciw stosowaniu terapii)</p>
<p>ASH 2014 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Farmakoterapia powinna być wdrożona wśród pacjentów, u których ciśnienie wynosi > 140/90 mm Hg (1 stopień nadciśnienia) i u których zmiana stylu życia nie przyniosła oczekiwanych efektów.</p> <p>Zalecenia: Ciśnienie początkowe: 140-159/90-99 mmHg:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) pacjenci czarnoskórzy w każdym wieku: CCB lub tiazydowy (I linia); jeśli to konieczne należy dodać ACEI lub ARB (II linia), b) u pozostałych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • < 60 r. ż. zaleca się stosowanie ACEI lub ARB (I linia), w razie potrzeby dodając CCB lub diuretyk tiazydowy (II linia), • ≥ 60 r.ż. zaleca się stosowanie CCB lub diuretyk tiazydowy, w razie potrzeby dodając ACEI lub ARB (I linia) lub jako leczenie II linii ARB lub ACE (lub CCB lub diuretyk tiazydowy, jeśli ACE czy ARB były zastosowane jako pierwsze). <p>W razie konieczności, w ww. przypadkach można zastosować połączenie CCB + ACEI lub ARB + diuretyk tiazydowy (III linia). Natychmiastową farmakoterapię hipotensyjną należy zastosować u pacjentów, u których ciśnienie wynosi ≥160/100 mm Hg (2 stopień nadciśnienia), za pomocą kombinacji 2 leków. U pacjentów >80 lat zalecanym poziomem BP, warunkującym rozpoczęcie terapii, jest ≥150/90 mm Hg.</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p>
<p>ESH/ESC 2013 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Zaleca się, aby leczenie nadciśnienia tętniczego rozpocząć od zmiany stylu życia w celu obniżenia BP i/lub ograniczenia liczby czynników ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych. Niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii zaleca się u osób z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego (po ki ku tygodniach od rozpoczęcia zmian stylu życia lub jednocześnie z nimi).</p> <p>Zalecane leki hipotensyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diuretyki (tiazydowe, chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapnia, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensynowego są zalecane do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach (klasa zaleceń I, poziom A) • nie ma dowodów naukowych na to, że należy dokonywać wyboru różnych leków w zależności od wieku, • rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego od połączenia 2 leków można rozważać u pacjentów, u których na początku obserwacji stwierdza się znacznie zwiększone ciśnienie tętnicze lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe (klasa zaleceń IIb, poziom C) • w przypadku rozpoczęcia leczenia od monoterapii lub leczenia skojarzonego, dawki można stopniowo zwiększać w celu osiągnięcia docelowej wartości BP, • nie wszystkie połączenia klas leków są jednakowo zalecane – do połączeń preferowanych należą: <ul style="list-style-type: none"> - kombinacja diuretyków tiazydowych z: antagonistami receptora angiotensynowego, antagonistami wapnia oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	<p>- połączenia antagonistów receptora angiotensynowego z antagonistami wapnia,</p> <p>- kombinacja antagonistów wapnia z inhibitorami konwertazy angiotensyny (klasa zaleceń IIa, poziom C)</p> <p>• połączenia 2 leków hipotensyjnych w stałych dawkach w 1 tabletkę mogą być zalecane i preferowane, ponieważ zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych dziennie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, które u pacjentów z nadciśnieniem jest niezadowalające.</p> <p>Terapia preparatami złożonym (FDC) jest rekomendowana ze względu na większą wytrwałość pacjentów w stosowaniu się do zaleceń lekarza oraz lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego.</p> <p><i>Klasa zaleceń:</i></p>		
Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania	
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne;	Jest zalecane /jest wskazane	
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć /Można rozważyć	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/ skutecznością		
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie		
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się	
<i>Poziom wiarygodności danych:</i>			
Klasa	Definicja		
Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz		
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych		
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów		

Skróty: ACEI- (z ang. angiotensin converting enzyme inhibitors) inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB -(z ang. angiotensin receptor blockers) inhibitory receptora angiotensyny, FDC – preparaty złożone (ang. fixed-dose combination), RAA - Układ renina-angiotensyna-aldosteron, CCB - (z ang. calcium channel blockers) antagoniści kanału wapniowego, SBP - (z ang. systolic blood pressure) ciśnienie skurczowe BP - (z ang. blood pressure) ciśnienie tętnicze, RAS - (z ang. renin-angiotensin system inhibitors) bloker układu renina-angiotensyna, SPC – (z ang. single pill combination) terapia jednotabletkowa

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku pracy nad analizą nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.87), spośród leków rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej do stosowania w samoistnym nadciśnieniu tętniczym obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje w ramach następujących grup limitowych:

- 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone
 - irbesartan,
 - telmisartan
 - losartan,
 - **kandesartan cyleksetylu,**
 - kandesartan cyleksetylu + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
 - walsartan + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),

- telmisartan + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
 - eprosartan
- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone
 - quinapril,
 - ramipril,
 - quinapril,
 - perindopril,
 - lisinopril,
 - enalapril,
 - ramipril + felodypina (preparat złożony),
 - ramipril + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
 - lisinopril + amlodypina (preparat złożony),
 - lisinopril + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
 - perindopril + indapamid (preparat złożony),
 - enalapril,
 - cilazapril,
 - benazepril
- 43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny – diltiazem
- 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil
- 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny
 - **amlodypina,**
 - lacydypina,
 - felodypina,
 - nitrendypina,
 - ramipril + amlodypina (preparat złożony)
- 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego
 - atenolol,
 - metoprolol,
 - bisoprolol,
 - nebiwolol,
 - karwedilol
 - acebutolol
- 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego
 - propranolol
- 36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe
 - clopamid,
 - indapamid
 - amilorid + hydrochlorotiazyd (preparat złożony)

Ponadto w nadciśnieniu tętniczym refundowane są także: doksazosyna i terazosyna (antagoniści receptorów α_1 -adrenergicznych), klonidyna (lek antyadrenergiczny), furosemid (lek moczopędny) i spironolakton (antagonista aldosteronu).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla złożonego produktu leczniczego Candezek Combi (kandesartan + amlodypina) we wnioskowanym wskazaniu wskazał politerapię (terapię skojarzoną) złożoną z kandesartanu i amlodypiny podawanych w oddzielnych produktach.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Politerapia kandesartanem i amlodypiną podawana w oddzielnych produktach	Porównanie 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.	Analitycy nie zgłaszają uwag do wybranego komparatora.

Komentarz Agencji:

Skojarzenie kandesartanu – antagonisty receptora angiotensynowego (ARB) i amlodypiny – blokera kanału wapniowego (CCB) jest jednym z podstawowych skojarzeń stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Alternatywnie rekomendowane są również połączenia: ARB z diuretykami tiazydowymi, CCB z diuretykami tiazydowymi, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) z CCB, betaadrenolityki z CCB, ACEI z diuretykami tiazydowymi oraz ACEI z betaadrenolitykami.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być aktualna praktyka medyczna, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię. W pierwszej kolejności bierze się pod uwagę technologie refundowane. Według zarejestrowanego i wnioskowanego wskazania, produkt leczniczy Candezek Combi (kandesartan + amlodypina) będzie bezpośrednio zastępował terapię skojarzoną kandesartanem i amlodypiną podawaną w oddzielnych produktach, która jest w Polsce refundowana zatem analitycy Agencji zgadzają się, że podstawowym komparatorem w tym przypadku powinna być politerapia tymi dwoma lekami.

Zgodnie z informacją zawartą w Rejestrze Produktów Leczniczych w Polsce zarejestrowane są jeszcze dwa preparaty złożone zawierające kandesartan i amlodypinę, tj. Caramlo i Amlopres. Nie są one jednak objęte refundacją. Jednocześnie preparat Caramlo jest tańszy w porównaniu do proponowanych cen Candezeku Combi. W przypadku objęcia refundacją na wnioskowanych warunkach (w ramach istniejącej grupy limitowej) leku Candezek Combi koszt dla pacjenta za opakowanie 8 mg + 5 mg, 30 tabl. wyniesie [redacted]. Cena opakowania Caramlo, 28 tabl. 8 mg + 5 mg wynosi 12,20 zł zgodnie z informacjami ze strony <https://bazalekow.mp.pl> (dostęp 09.10.2017). Produkt leczniczy Caramlo dostępny jest jednak jedynie w dwóch opakowaniach (8+5 mg lub 16 + 10 mg), natomiast cen preparatu Amlopres nie udało się ustalić.

Wnioskodawca dodatkowo porównał skuteczność produktu złożonego Candezek Combi z kandesartanem i amlodypiną stosowanymi w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Wg analityków porównanie takie jest niezasadne, ponieważ technologia wnioskowana może być stosowana u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu i amlodypiny w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Oznacza to, że pacjenci przechodząc na terapię złożoną (1-tabletkową) powinni mieć najpierw ustalone dawki kandesartanu i amlodypiny w trakcie terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Kwalifikację badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, co produkt leczniczy Candezek Combi.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Zdefiniowana populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem
Interwencja	Produkt złożony KAN + AML.	Dawki niezgodne z ChPL	W przypadku braku badań porównujących produkt złożony KAN + AML do terapii skojarzonej KAN +AML założono włączenie do AKL w pierwszej kolejności badań umożliwiających porównanie pośrednie względem wybranego komparatora, a w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego założono włączenie badań dotyczących politerapii KAN + AML w porównaniu do monoterapii.
Komparatory	KAN i AML w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej.	Inne niż w kryteriach włączenia	
Punkty końcowe	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana BP względem wartości początkowych, odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę BP zdefiniowaną następująco: SBP <140 mm Hg i DBP <90 mm Hg, stosowanie się pacjentów do zaleceń leczenia, odpowiedź na leczenie zdefiniowana następująco: SBP w pozycji leżącej <140 mm Hg i DBP w pozycji leżącej <90 mm Hg i/lub spadek DBP w pozycji leżącej >10 mm Hg i/lub spadek SBP w pozycji leżącej >20 mm Hg. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych krwi i moczu, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych 	Inne niż w kryteriach włączenia	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.	Badania, które nie były publikowane w języku polskim lub angielskim oraz badania, które nie były przeprowadzone na ludziach.	Brak uwag

Skróty: AML – amlodypina, KAN – kandesartan, ChPL – Charakterystyka produktu leczniczego, BP – ciśnienie tętnicze, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze,

4.1.1.1. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (dostęp przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), European Medicines Agency (EMA), Health Canada. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 25.04.2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (Pubmed), EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii (candesartan, amlodypine). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 12.09.2017.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia i wykluczenia, w których lek złożony KAN + AML zostałby bezpośrednio porównany z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami zawierającymi KAN i AML. W związku z powyższym wnioskodawca zdecydował się włączyć do przeglądu systematycznego badania kliniczne dotyczące porównania terapii dwulekowej z monoterapią KAN oraz z monoterapią AML. Przedstawione przez wnioskodawcę porównania nie wnoszą istotnych informacji do ocenianego problemu decyzyjnego, w związku z czym nie zostały uwzględnione w AWA. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 3.6 AWA.

Wnioskodawca uwzględnił w analizie także 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Bangalore 2007, Gupta 2010 i Sherill 2011 porównujące efektywność kliniczną leków złożonych (ang. FDC *Fixed-Dose Combinations*) z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. FEC *Free-Equivalent Combinations*). Spośród badań włączonych do trzech przeglądów systematycznych wnioskodawca wybrał badania, które dotyczyły leków hipotensyjnych, uzupełnił o nowe badania, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach ww. przeglądów systematycznych, i przeprowadził własne metaanalizy.

Wśród badań włączonych do metaanalizy znalazły się 2 badania z przeglądu systematycznego Bangalore 2007 (przeprowadzone w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym): Taylor 2003 i Dezii 2000. Do metaanalizy włączono również badania z przeglądu systematycznego Gupta 2010: 5 badań randomizowanych: Mancina 2004, Solomon 1980, Nissinen 1980, Asplund 1984, Olvera 1991, 4 badania nierandomizowane w układzie naprzemiennym: Bengtsson 1979, Ebbutt 1979, Forrest 1980, Schweizer 2007; 5 badań retrospektywnych kohortowych: Dezii 2000, Taylor 2003 (obydwa badania uwzględnione również w przeglądzie Bangalore 2007) **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**, Gerbino 2007, Jackson 2006, Dickson 2008a (badanie ezii 2000 zawierało dane dla 2 różnych schematów leczenia FDC vs FEC, dlatego przedstawiono je oddzielnie). Spośród badań włączonych do przeglądu systematycznego Sherill 2011 w metaanalizie uwzględniono 11 badań: Asplund 1984, Schweizer 2007, Brixner 2008, Dezii 2000, Taylor 2003, Dickson 2008a, Gerbino 2007, Dickson 2008b, Hess 2008, Shaya 2009, Yang 2010. Część z nich uwzględniono wcześniej w przeglądach Bangalore 2007 i Gupta 2010.

Dodatkowe badania zidentyfikowane w wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeszukania medycznych baz danych to 10 badań retrospektywnych kohortowych: Zeng 2010, Ferraio 2013, Bronsert 2013, Gadzhanov 2016,

Hsu 2015, Levi 2016, Simonyi 2016, Tung 2015, Wang 2013, Lauffenburger 2017, oraz 2 badania nonRCT: Saito 2016 i Erdogan 2016.

Należy zaznaczyć, że w żadnym z badań wyniki nie odnoszą się do interwencji, jaką jest lek złożony KAN + AML.

4.1.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych porównujących terapię lekiem złożonym KAN + AML z terapią skojarzoną KAN i AML.

4.1.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych porównujących terapię lekiem złożonym KAN + AML z terapią skojarzoną KAN i AML.

4.1.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego kandesartan + amlodypina w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - kandesartanu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

Pozostałe ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę dotyczą badań, które porównują terapię skojarzoną KAN + AML z monoterapią tymi substancjami, zatem nie zostały wzięte pod uwagę w niniejszym opracowaniu.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Wśród 32 badań, włączonych przez wnioskodawcę do własnych metaanaliz porównujących złożone produkty lecznicze z terapią skojarzoną lekami w oddzielnych preparatach, tylko 5 było badaniami randomizowanymi, a jedynie 2 były podwójnie zaślepienie. Badania te mocno różniły się okresem obserwacji (od 8 tygodni do 5 lat), a tylko 8 dotyczyło porównania produktu złożonego antagonisty receptora angiotensyny (ARB) z antagonistą kanału wapniowego (CCB).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W związku z brakiem badań dotyczących porównania leku złożonego KAN+AML z terapią skojarzoną KAN i AML poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy dla porównania produktów leczniczych złożonych w stosunku do politerapii stosowanych w nadciśnieniu tętniczym.

Wyniki metaanalizy badań retrospektywnych kohortowych wykazały istotnie statystycznie lepsze stosowanie się do zaleceń lekarza (ang. compliance/adherence) przez pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych. Dokładne wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 12. Skuteczność kliniczna produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – metaanaliza zmiennych ciągłych.

Punkt końcowy	MD [95% CI]	Wartość p
---------------	----------------	-----------

Punkt końcowy	MD [95% CI]	Wartość p
Stosowanie się do zaleceń lekarza (ang. compliance/ adherence) definiowane jako średnia wartość MPR lub PDC	14,26 [10,41; 18,1]	<0,0001
Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych	-4,15 [-9,82; 1,53]	>0,05
Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych	-3,09 [-7,08; 0,9]	>0,05

Skróty: MPR - współczynnik przyjmowania leku, oszacowany na podstawie liczby dni przyjmowania leku między otrzymaniem kolejnych recept, PDC - iloraz liczby dni, w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów i liczby dni trwania okresu obserwacji,

Wyniki metaanalizy badań eksperymentalnych i obserwacyjnych wykazały, że istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze stosował się do zaleceń leczenia w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej. Istotnie statystycznie wyższa była też szansa wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń lekarza u pacjentów stosujących FDC w porównaniu do FEC. Metaanaliza przeprowadzona na podstawie badań klinicznych (RCT i nonRCT) wykazała, że szansa normalizacji ciśnienia tętniczego krwi nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze a grupą chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej.

Punkt końcowy	OR [95% CI]	Wartość p
Odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia (ang. compliance/ adherence) – pacjenci z MPR \geq 0,8 lub PDC \geq 0,8	2,02 [1,08; 3,78]	0,0273
Wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. persistence)	2,09 [1,38; 3,17]	<0,05
Normalizacja ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego i rozkurczowego)	1,30 [0,98; 1,71]	>0,05

Skróty: MPR - współczynnik przyjmowania leku, oszacowany na podstawie liczby dni przyjmowania leku między otrzymaniem kolejnych recept, PDC - iloraz liczby dni, w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów i liczby dni trwania okresu obserwacji

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano badań klinicznych porównujących bezpieczeństwo terapii lekiem złożonym KAN + AML z terapią skojarzoną KAN i AML.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Candezek Combi:

Nie przeprowadzono badań klinicznych dla produktu złożonego. W charakterystyce produktu leczniczego opisano działania niepożądane występujące dla każdej substancji osobno.

Dla kandesartanu cyleksetylu najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy oraz zakażenie dróg oddechowych.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia amlodypiną to senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, niestrawność, obrzęki, obrzęki wokół kostek oraz uczucie zmęczenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Candezek Combi:

Nie należy rozpoczynać stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w okresie ciąży. O ile kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny II nie zostanie uznana za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby Candezek Combi jest przeciwwskazany.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w osoczu oraz czynności nerek.

U pacjentów poddawanych hemodializie dawkę kandesartanu należy ostrożnie zwiększać, przy jednoczesnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z hipowolemią i (lub) zbyt niskim stężeniem sodu, np. w wyniku stosowania leków moczopędnych, diety ograniczającej spożycie soli, biegunki lub wymiotów, może wystąpić niedociśnienie tętnicze wtórne, szczególnie po podaniu pierwszej dawki leku. Tego typu stany należy korygować przed podaniem kandesartanu.

Nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków obniżających ciśnienie tętnicze, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub niedokrwieniem naczyniowo-mózgowym, może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu. Należy również zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej i mitralnej lub z kardiomiopatią przerostową.

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem na ogół nie odpowiadają na przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze działające poprzez blokadę układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania kandesartanu.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia osób z niewydolnością serca. Ostrożność należy też zachować stosując leki z grupy antagonistów kanału wapniowego, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Stosowanie produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię. Hiperkaliemia może prowadzić do zgonu w przypadku osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z cukrzycą, pacjentów jednocześnie stosujących inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu, i (lub) u pacjentów ze współistniejącymi zdarzeniami (w szczególności odwodnieniem, ostrą niewydolnością serca, kwasicą metaboliczną).

U pacjentów poddawanych znieczuleniu lub zabiegom chirurgicznym, u których stosowane są leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, może wystąpić niedociśnienie tętnicze spowodowane blokadą układu renina-angiotensyna.

Ze względu na zawartość laktozy, pacjenci z rzadką, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem nieprawidłowego wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigAccess nie odnaleziono zestawienia liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Candezek Combi (kandesartan + amlodypina). Odnaleziono takie zestawienie dla innego produktu leczniczego KAN+AML, tj. dla Caramlo i przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 14. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Caramlo wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	16
Zaburzenia układu nerwowego	15
Badania	13
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	12
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	11

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	11
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	8
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	7
Zaburzenia serca	6
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	5
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	3
Zaburzenia psychiczne	3
Zaburzenia układu immunologicznego	3
Zakażenia i zarażenia	2
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia naczyń	1
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	1
Zaburzenia w czasie ciąży, porożu i okresu okołoporodowego	1

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję nie odnaleziono żadnych badań klinicznych porównujących terapię lekiem złożonym (kandesartan + amlodypina) z terapią skojarzoną tymi dwoma substancjami w oddzielnych preparatach. Do analizy wnioskodawcy włączono dwa badania randomizowane Farsang 2001 i Rakugi 2012 porównujące terapię skojarzoną (kandesartan + amlodypina) z monoterapią kandesartanem lub amlodypiną. Wyniki tych badań nie zostały przedstawione w niniejszej analizie ponieważ monoterapia kandesartanem lub amlodypiną nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej i zdaniem analityków Agencji porównania te nie wnoszą istotnych informacji do ocenianego problemu decyzyjnego. Wnioskowane wskazanie nie dopuszcza ponadto możliwości bezpośredniego przejścia z monoterapii kandesartanem lub amlodypiną na terapię produktem złożonym ponieważ technologia wnioskowana może być stosowana jedynie u pacjentów, u których uzyskano już odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu i amlodypiny w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Oznacza to, że pacjenci przechodząc na terapię złożoną jednotabletkową powinni mieć najpierw ustalone dawki kandesartanu i amlodypiny w trakcie terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami.

W związku z powyższym, a także ze względu na treść rekomendacji klinicznych, które zalecają stosowanie terapii złożonych w miejsce politerapii wskazując na większą skuteczność z powodu lepszego stosowania się pacjentów do zaleceń terapeutycznych w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono jedynie wyniki badań porównujących produkty lecznicze złożone do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W jedenastu z 32 badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badano produkty złożone zawierające jedną z substancji (kandesartan lub amlodypinę), należy jednak zaznaczyć, że w żadnym z badań wyniki nie odnoszą się do interwencji, jaką jest lek złożony kandesartan + amlodypina.

Metaanaliza przeprowadzona przez wnioskodawcę na podstawie badań retrospektywnych kohortowych wykazała istotnie statystycznie lepsze stosowanie się do zaleceń lekarza przez pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej (FEC). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych.

Podobnie, metaanaliza przeprowadzona przez wnioskodawcę na podstawie badań eksperymentalnych i obserwacyjnych wykazała, że istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze stosował się do zaleceń lekarskich w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych,

czyli normalizacji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie.

W zakresie profilu bezpieczeństwa nie odnaleziono żadnych danych dotyczących działań niepożądanych dla produktu leczniczego Candezek Combi (kandesartan + amlodypina). Również w ChPL Candezek Combi podane zostały jedynie działania niepożądane osobno dla kandesartanu i amlodypiny.

Przeгляд systematyczny badań przedstawiony przez wnioskodawcę wykazał, że działania niepożądane związane z leczeniem występowały częściej w grupie pacjentów leczonych politerapią KAN + AML (8) w porównaniu do monoterapii amlodypiną (7) i rzadziej w grupie politerapii KAN + AML (8) w porównaniu do leczenia kandesartanem (10). Grupy badana i kontrolna liczyły odpowiednio 101 i 100 osób. Działania niepożądane ogółem, w tych samych grupach, występowały częściej w grupie pacjentów leczonych politerapią KAN + AML (45) w porównaniu do monoterapii kandesartanem (42) oraz rzadziej w grupie leczonej politerapią KAN + AML (45) w porównaniu z monoterapią amlodypiną (49). Należy pamiętać, że badanie te nie były projektowane pod kątem profilu bezpieczeństwa, a różnice wyników nie były istotne statystycznie.

Tylko w przypadku jednego badania Farsang 2001 wycofanie z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych było większe w grupie pacjentów leczonych politerapią KAN + AML w porównaniu do grupy leczonej amlodypiną. Różnice w zakresie ryzyka wycofania z udziału w badaniach również nie były istotne statystycznie.

Stosowanie terapii skojarzonej kandesartanu (8 mg/dobę) z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii kandesartanem (8 mg/dobę) wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu głowy oraz istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń dróg oddechowych i zaburzeń w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia. Stosowanie kandesartanu (8 mg/dobę) w skojarzeniu z amlodypiną (5 mg/dobę) w porównaniu do monoterapii amlodypiną wiąże się z mniejszym ryzykiem nieprawidłowości w wynikach testów laboratoryjnych, bólu pleców czy wzrostu poziomu fosfokinazy keratynowej we krwi oraz z większym ryzykiem zaburzeń układu nerwowego i zawrotów głowy. Różnice te jednakże nie były istotne statystycznie.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Candezek Combi (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.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę użyteczności kosztów (CUA). W związku z brakiem badań porównujących skuteczność produktu złożonego KAN+AML do politerapii KAN i AML dowodzących wyższej skuteczności produktu złożonego w niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki CMA.

Porównywane interwencje

Wnioskowany produkt leczniczy, tj. Candezek Combi (KAN+AML) porównano z terapią skojarzoną KAN i AML stosowanymi w oddzielnych preparatach zarówno w przypadku CMA jak i CUA.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy CMA wynosi 0,15 roku (tj. ok. 8 tygodni).

Dyskontowanie

Ze względu na krótki horyzont czasowy CMA nie dyskontowano efektów i kosztów.

Model

W ramach CMA uwzględniono wyłącznie koszt terapii przeciwnadciśnieniowej oraz długość stosowania terapii przeciwnadciśnieniowej (wynoszący około 53 dni, a więc 0,15 roku) oszacowany na podstawie ankiety kwestionariuszowej przeprowadzonej wśród dwóch ekspertów klinicznych.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W CMA nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, ponieważ przyjęto taką samą skuteczność produktu złożonego KAN+AML oraz politerapii KAN i AML.

Uwzględnione koszty

W CMA uwzględniono wyłącznie koszty leków.

Koszt Candezek Combi

Wnioskodawca przeprowadził obliczenia w dwóch wariantach, tj. przy założeniu, że Candezek Combi zostanie objęty refundacją w ramach nowej grupy limitowej oraz w wariantcie, w którym Candezek Combi zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone. W związku z dotychczasową praktyką włączania produktów złożonych do istniejącej grupy limitowej z droższym

składnikiem leku w AWA jako podstawowe wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono obliczenia przy założeniu, że również Candezek Combi zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej.

Przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją leku Candezek Combi w ramach istniejącej grupy limitowej nie zmieni się lek wyznaczający podstawę limitu. Oznacza to, że obliczono cenę leku Candezek Combi przy założeniu, że podstawę limitu wyznacza lek Telmisartanum 123ratio, tabl., 40 mg, 28 szt.

Koszt politerapii

Uwzględniono średni koszt 1 tabletki amlodypiny oraz średni koszt 1 tabletki kandesartanu na podstawie danych z Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017 roku ważony udziałami w rynku tabletek o mocy jak w produkcie złożonym tj. amlodypina 5 mg i 10 mg oraz kandesartan 8 mg i 16 mg przyjętymi na podstawie komunikatu DGL za 2016 rok.

Użyteczności stanów zdrowia

W CMA nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej – CMA (wspólna grupa limitowa 45.0)

Parametr		Produkt złożony Candezek Combi	Terapia skojarzona	Różnica
Koszt stosowania farmakoterapii z perspektywy [zł]	NFZ	■	39,50	■
	wspólnej	■	56,44	■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Candezeku Combi w miejsce terapii skojarzonej kandesartanem i amlodypiną w osobnych preparatach jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego o ok. ■, a z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta jest droższe o ok. ■.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 16. Wyniki analizy progowej

Wnioskowany lek	Cena progowa z perspektywy wspólnej [zł]
8 + 5 mg, 30 tabl.	13,33
8 + 10 mg, 30 tabl.	16,54
16 + 5 mg, 30 tabl.	24,37
16 + 10 mg, 30 tabl.	24,37
8 + 5 mg, 90 tabl.	40,78
8 + 10 mg, 90 tabl.	50,42
16 + 5 mg, 90 tabl.	74,46
16 + 10 mg, 90 tabl.	74,46

W związku z wynikami AKL, które nie dowodzą wyższej skuteczności Candezeku Combi nad terapią skojarzoną kandesartanem i amlodypiną w osobnych preparatach, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Candezek Combi, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania podane zostały w tabeli. Wartości tych cen są niższe od cen zaproponowanych przez wnioskodawcę i podane zostały jedynie z perspektywy wspólnej ze względu na fakt, iż limit grupy 45.0 jest wyznaczany przez inny lek (Valzek).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości dla CMA testowano zmiany następujących parametrów:

- Estymacja kosztów komparatora na podstawie pełnego rynku komparatora (koszt DDD/1 mg),
- Objęcie refundacją produktu leczniczego Candezek Combi w ramach nowej grupy limitowej,
- Wpływ wysokości stóp dyskontowych na wyniki analizy ekonomicznej,

W przypadku wszystkich scenariuszy oceniana interwencja (Candezek Combi) okazała się tańsza od komparatora (politerapia kandesartanem i amlodypiną) w perspektywie płatnika publicznego i droższa w perspektywie wspólnej.

Największe zmiany kosztu wnioskowanej technologii w odniesieniu do kosztu komparatora zaobserwowano w przypadku włączenia wnioskowanego leku do osobnej grupy limitowej. Z perspektywy płatnika publicznego przejście z terapii skojarzonej KAN + AML na terapię produktem złożonym Candezek Combi w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej wiązałoby się z obniżeniem kosztów leczenia o [] Z perspektywy wspólnej w przypadku utworzenia osobnej grupy limitowej koszty leczenia rosną o []

Koszty leczenia Candezkiem Combi w porównaniu do kosztów terapii skojarzonej KAN + AML przy założeniu kosztu komparatora na podstawie pełnego rynku maleją o [] z perspektywy płatnika publicznego i rosną o [] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	?	Przeprowadzono CUA w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego, zgodnie z którym produkty złożone stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego wiążą się z większym <i>compliance</i> niż politerapie. W związku z brakiem badań potwierdzających bezpośrednio dodatkowe korzyści kliniczne wnioskowanego leku w porównaniu do komparatora podstawową technikę analityczną stanowi w tym przypadku CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przyjęto perspektywę NFZ oraz wspólną pacjenta i płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	nd	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W przypadku CMA przyjęto horyzont czasowy równy 0,15 roku co dopowiada średniemu czasowi trwania terapii określonego na podstawie badania kwestionariuszowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Przejęty horyzont czasowy dla CMA jest krótszy niż 1 rok
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Testowano scenariusze: włączenia do istniejącej grupy limitowej lub utworzenia odrębnej grupy limitowej, zmian wysokości stóp dyskontowych oraz estymacji kosztów komparatora na podstawie pełnego rynku składników lub na podstawie rynku tabletek o mocy jak w produkcie złożonym.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W związku z tym, że brak jest bezpośrednich dowodów naukowych pozwalających wykazać przewagę stosowania produktu Candezek Combi nad stosowaniem osobno jego składników w terapii skojarzonej w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie analizę minimalizacji kosztów.

Horyzont czasowy dla CMA (0,15 roku) przyjęty został na podstawie średniego czasu trwania terapii, który został określony na podstawie badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów klinicznych wnioskodawcy. Przy oszacowaniu tego okresu uwzględniono odpowiedź tylko jednego eksperta ponieważ drugi ekspert określił okres leczenia jako „bardzo różny”.

Zgodnie z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) cenę progową obliczono względem komparatora o najniższym współczynniku kosztów do efektów zdrowotnych. W opinii wnioskodawcy nie odzwierciedla to rzeczywistego kosztu komparatora ponoszonego przez płatnika publicznego, ponieważ udział w rynku najtańszych preparatów kandesartanu i amlodypiny jest na poziomie odpowiednio 1,1% i 1,6%. W przypadku uwzględnienia udziału poszczególnych leków w rynku na podstawie danych DGL za 2016 rok wnioskowane ceny produktu Candezek Combi są niższe od tak obliczonych cen progowych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Uwzględniono koszty leków na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 roku dotyczącego wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, ważne udziałami na podstawie danych sprzedażowych za rok 2016 wziętych z komunikatu NFZ.

Wnioskodawca przyjął, że w przypadku włączenia leku Candezek Combi do istniejącej grupy limitowej 45.0 nie zmieni się podstawa limitu, tj. będzie ją wyznaczał lek Telmisartanum 123ratio, tabl., 40 mg, 28 szt. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 28 sierpnia 2017 podstawę limitu w grupie limitowej 45.0 wyznacza aktualnie lek Valzek, tabl., 80 mg, 28 tabl. jednak w związku z faktem, że kosztuje on tyle samo co Telmisartanum 123ratio, tabl., 40 mg, 28 szt. nie zmienił się limit finansowania ww. grupie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz zewnętrzną. Nie przeprowadzono analizy konwergencji, że względu na nieodnalezienie w ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych porównujących leczenie preparatem Candezek Combi lub terapią skojarzoną kandesartanem i amlodypiną.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzanie skrajnych wartości wejściowych. Testowaniu poddano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych, a w wynikach symulacji analizy probabilistycznej nie zaobserwowano istotnych różnic. Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji, w związku z czym analitycy Agencji nie mogli zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych wykonano CMA z perspektywy pacjenta.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie Candezeku Combi w miejsce terapii skojarzonej kandesartanem i amlodypiną w osobnych preparatach jest droższe z perspektywy pacjenta o ok. [REDACTED].

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej – CMA (wspólna grupa limitowa 45.0) z perspektywy pacjenta

	Terapia skojarzona KAN + AML	Produkt złożony Candezek Combi	Różnica
Koszt terapii dla pacjenta [PLN]	16,21	[REDACTED]	[REDACTED]

5.4. Komentarz Agencji

Analizę ekonomiczną wnioskodawca przeprowadził przy zastosowaniu dwóch technik, tj. CMA i CUA. W związku z brakiem badań porównujących skuteczność produktu złożonego KAN+AML do politerapii KAN i AML dowodzących wyższej skuteczności produktu złożonego w niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki CMA. Wskazują one, że koszt stosowania terapii preparatem złożonym Candezek Combi jest tańszy o ok. [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii skojarzonej KAN i AML w osobnych preparatach z perspektywy płatnika publicznego, ale droższy o ok. [REDACTED] z perspektywy pacjenta i o ok. [REDACTED] z perspektywy wspólnej: pacjenta i NFZ.

Koszty leczenia różnią się w zależności od przyjętej grupy limitowej. Włączenie Candezeku Combi do istniejącej grupy limitowej wiązałyby się z mniejszym o [REDACTED] kosztem terapii tym produktem w porównaniu do kosztu terapii skojarzonej KAN + AML z perspektywy płatnika publicznego oraz o [REDACTED] większym kosztem z perspektywy wspólnej. Natomiast rozważane w wariantach analizy wrażliwości utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego leku wiązałyby się z kosztem mniejszym o [REDACTED] terapii Candezeku Combi wobec terapii skojarzonej KAN + AML z perspektywy płatnika publicznego oraz większym o [REDACTED] z perspektywy wspólnej.

Założenie dotyczące różnicy w efektach zdrowotnych pomiędzy terapią lekiem złożonym Candezek Combi oraz terapią skojarzoną kandesartanem i amlodypiną, przyjęte na potrzeby przeprowadzenia CUA, nie zostało podparte bezpośrednimi dowodami naukowymi na temat przewagi Candezeku Combi, a jedynie dowodami dotyczącymi innych terapii hipotensyjnych. Porównanie opłacalności obydwu interwencji opiera się na założeniu, że wyższy *compliance* terapii produktem złożonym, wykazany w analizie klinicznej, potencjalnie przełoży się na różnice w wartościach SBP uzyskiwanych w obydwu grupach. Zakres zmian skurczowego ciśnienia tętniczego oparto na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz badania Iskenderov 2011. Największe zastrzeżenia budzi fakt, że przyjętą w CUA różnicę w wartości zmiany skurczowego ciśnienia tętniczego, wyznaczano na podstawie badań z interwencją inną niż badana. Na podstawie tych wartości przyjmowano wartość SBP w grupie terapii skojarzonej, przez co oszacowanie wysokości SBP dla Candezeku Combi może być obarczone błędem. W związku z powyższym wyniki CUA nie zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Wyniki analizy CUA wskazują, że przy progu kosztowej-użyteczności wynoszącym 130 002 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość, wnioskowana technologia dominuje z perspektywy płatnika publicznego nad stosowaniem kandesartanu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach. Wnioskowany lek jest też kosztowo-użyteczny z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do przyjętego komparatora.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem przedłożonej AWB jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych preparatu leczniczego Candezek Combi (kandesartan+ amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i perspektywy świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto trzyletni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym terapia preparatem Candezek Combi nie jest finansowana przez płatnika publicznego,
- nowy, który zakłada refundację ze środków NFZ terapii lekiem Candezek Combi u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył większy stopień współpracy z lekarzem (ang. *compliance*) u pacjentów stosujących Candezek Combi niż u stosujących kandesartan i amlodypinę w oddzielnych preparatach, a co za tym idzie poprawę stosowania się do zaleceń lekarskich w zakresie przyjmowania dawek leków – tj. po rozpoczęciu stosowania preparatu skojarzonego założono wzrost zużycia zasobów w porównaniu z terapią KAN i AML oddzielnie. Przedstawiono także wyniki analizy podstawowej przy założeniu braku różnic w efektach i zużyciu zasobów pomiędzy stosowaniem produktu złożonego oraz leczeniem KAN i AML w oddzielnych preparatach. W ramach analizy podstawowej w niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla scenariusza nieuwzględniającego wpływu *compliance* na efekty i zużycie zasobów, gdyż dowody naukowe odnalezione w AKL w opinii analityków Agencji nie pozwoliły na jednoznaczne potwierdzenie, że stosowanie preparatu Candezek Combi wpływa na poprawę kontroli ciśnienia tętniczego.

Na podstawie danych rynkowych Caramlo i Telmizek Combi wnioskodawca oszacował stopień przejęcia analizowanego rynku. Założono większą sprzedaż refundowanego Candezek Combi w porównaniu z preparatem Caramlo z uwagi na większą liczbę prezentacji produktu (8 vs 2). Założono mniejszy udział w rynku refundowanego Candezek Combi względem Telmizek Combi ze względu na mniejszy rynek molekuly, przy czym w analizie nie wyjaśniono co to dokładnie oznacza.

W analizie założono, że stabilizacja rynku zostanie osiągnięta w trzecim roku od podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował scenariusz maksymalny i minimalny. W scenariuszach skrajnych uwzględniano zakresy niepewności zmiennych wpływających na wielkość populacji (granice przedziałów ufności lub zakresy minimum-maksimum parametrów). Testowano także m.in. wpływ na wyniki BIA wpisania preparatu Candezek Combi na listę leków wydawanych bezpłatnie u pacjentów po 75 roku życia.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wzrost rynku sprzedaży w horyzoncie analizy, tj. latach 2018-2020, w ramach analizy podstawowej oszacowany w PDD amlodypiny i kandesartanu, obliczono na podstawie względnej zmiany sprzedaży tych substancji w latach 2011-2016 (na podstawie danych DGL). W oparciu o opinie ekspertów oszacowano jaki odsetek pacjentów stosujących AML stosuje również KAN i odwrotnie. W analizie podstawowej w modelu przyjęto wielkość populacji szacowaną na podstawie rynku kandesartanu.

Populację docelową, u której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowano na podstawie liczby osobołat terapii, obliczonej jako iloraz liczby sprzedanych tabletek i liczby dni w roku. Liczbę sprzedanych tabletek uzyskano na podstawie danych DGL, a pod uwagę w analizie podstawowej brano KAN w dawce 8, 16 mg i 32 mg (w analizie wrażliwości – dawki AML). Liczbę pacjentów uzyskano dzieląc liczbę osobołat terapii przez liczbę dziennych dawek zużytych w trakcie 1 roku przez standardowego pacjenta

Założono, że w przypadku objęcia refundacją leku Candezek Combi nie nastąpi wzrost populacji o osoby aktualnie nieleczone, ponieważ preparat ten jest wskazany u osób, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując KAN i AML jednocześnie.

Koszty

Wnioskowany sposób refundacji to refundacja apteczna z odpłatnością 30% w ramach oddzielnej grupy limitowej. W analizie przedstawiono jednak również wyniki scenariusza zakładającego włączenie leku do istniejącej grupy limitowej 45.0 (tj. potraktowanie ocenianej technologii jako kolejnego odpowiednika kandesartanu). W niniejszej AWA przedstawiono jedynie koszty wynikające ze scenariusza obejmującego zakwalifikowanie preparatu Candezek Combi do grupy 45.0.

W modelu uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne w postaci kosztów preparatu Candezek Combi oraz kosztów terapii skojarzonej: kandesartan + amlodypina. Uwzględniono również koszty monitorowania leczenia hipotensyjnego i opieki nad pacjentami po zdarzeniach sercowo-naczyniowych (w tym farmakoterapii innej niż hipotensyjna) oraz koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (koszt świadczeń szpitalnych), przy czym w wariantcie analizy nieuwzględniającym wpływu *compliance* nie są to koszty różnicujące.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-maks)	II rok (min-maks)	III rok (min-maks)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	47 212 (37 337 - 57 873)	60 976 (48 222 - 74 745)	78 752 (62 280 - 96 536)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	11 189 (8 849 - 13 716)	17 927 (14 177 - 21 975)	25 201 (19 930 - 30 891)

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu włączenia preparatu Candezek Combi do grupy limitowej 45.0 wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji w pierwszym roku wydatki z perspektywy NFZ zmniejszą się o ok. 612 tysięcy złotych, w drugim roku o ok. 980 tysięcy złotych, a w trzecim o ok. 1,38 miliona złotych. Z kolei z perspektywy świadczeniobiorcy w pierwszym roku wydatki wzrosną o ok. 516 tysięcy złotych, w drugim roku o ok. 827 tysięcy złotych, a w trzecim o ok. 1,16 miliona złotych.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wspólna grupa limitowa)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]			Perspektywa świadczeniobiorcy [zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]			Perspektywa świadczeniobiorcy [zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	-611 622	-979 911	-1 377 507	516 122	826 906	1 162 420

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK/NIE	Wnioskodawca nie uwzględnił możliwości zmiany podstawy limitu w grupie limitowej 45.0 w przypadku włączenia do niej leku Candezek Combi. W Obwieszczeniu MZ obowiązującym od 1 maja 2017 r. podstawą limitu stanowi Telmisartanum 123 40 mg (28 tabl.), z kolei w Obwieszczeniu obowiązującym od 1 września 2017 r. podstawą limitu stanowi Valzek 80 mg (28 tabl.), jednak nie ma wpływu na ceny w grupie 45.0 i na wyniki analizy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Brak możliwości zweryfikowania założeń wnioskodawcy dotyczących stopnia przejęcia rynku przez Candezek Combi oraz udziału poszczególnych dawek w rynku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak możliwości weryfikacji spójności założeń wnioskodawcy z danymi otrzymanymi od NFZ. Jednocześnie sprzedaż KAN i AML została przez wnioskodawcę oszacowana na podstawie danych DGL za lata 2011-2016.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Proponowane we wniosku wiekości dostaw są w przypadku większości prezentacji preparatu Candezek Combi zbyt małe w porównaniu do wielkości zużytych zasobów obliczonych w modelu.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.2.1.3 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca wnosi o utworzenie nowej, osobnej grupy limitowej. W opinii analityków niezasadne jest powołanie na art. 15 ust. 3 Ustawy refundacyjnej umożliwiający tworzenie odrębnej grupy limitowej w sytuacji, gdy droga

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
		<p>podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.</p> <p>Wnioskodawca w ramach AKL wykonał porównanie skuteczności KAN+AML z monoterapią KAN i AML, ale jednocześnie w opinii analityków odnalezione w ramach przeglądu systematycznego dowody naukowe nie pozwoliły na potwierdzenie dodatkowego efektu zdrowotnego preparatu Candezek Combi w odniesieniu do innych złożonych preparatów hipotensyjnych z grupy limitowej 45.0.</p> <p>W związku z powyższym zasadne wydaje się rozpatrywanie możliwości włączenia ocenianego produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej 45.0 (antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone), w której współfinansowany ze środków publicznych jest droższy składnik preparatu Candezek Combi – kandesartan.</p>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	–

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca w modelu uwzględnił dwa scenariusze – uwzględniający różnice w efektach i zużyciu zasobów (wpływ *compliance*) pomiędzy stosowaniem produktu złożonego oraz leczeniem KAN i AML w oddzielnych preparatach oraz zakładający brak różnic między schematami. W AKL wykazano istotnie statystycznie lepsze stosowanie się do zaleceń lekarza przez pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej (FEC). Istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze stosował się do zaleceń leczenia w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej. Istotnie statystycznie wyższa była także szansa wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń lekarza u pacjentów stosujących FDC w porównaniu do FEC. Należy jednak zaznaczyć, że w żadnym z badań włączonych do AKL wyniki nie odnoszą się do interwencji, jaką jest preparat złożony kandesartan+amlodypina, a odnalezione przez wnioskodawcę w ramach przeglądu systematycznego dowody naukowe nie pozwoliły na jednoznaczne potwierdzenie, że stosowanie preparatu Candezek Combi wpływa na poprawę kontroli ciśnienia tętniczego. W ramach analizy podstawowej w niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla scenariusza nieuwzględniającego wpływu *compliance* na efekty i zużycie zasobów.

Zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego w skali roku liczba dziennych dawek leku przyjęta przez pacjentów stosujących preparat Candezek Combi była większa o ok. 11,57 dawki od politerapii składnikami produktu złożonego. Analitycy nie zgłaszają uwag do sposobu obliczeń, jednak w kontekście braku bezpośrednich dowodów z badań dla wnioskowanej technologii, w opinii analityków bardziej zasadne jest przedstawienie w ramach wyników analizy podstawowej wariantu nieuwzględniającego wpływu *compliance*. W związku z powyższym w niniejszej AWA przedstawiono wyniki uzyskane w ramach wariantu pomijającego różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy produktem złożonym a politerapią jego składnikami - uwzględniono brak wpływu rodzaju terapii na *compliance* i tym samym taką samą liczbę zużytych dziennych dawek, bez względu na rodzaj terapii (produkt złożony lub politerapia).

Średnią roczną liczbę pacjentów w modelu obliczono na podstawie liczby osobołat terapii. Liczba osobołat została obliczona jako iloczyn liczby sprzedanych dawek i liczby dni w roku. Agencja nie zgłasza zastrzeżeń do przyjętego przez wnioskodawcę założenia. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant obliczenia liczby osobołat na podstawie liczby sprzedanych DDD. Wariant uwzględniający DDD zamiast PDD generuje większe oszczędności z perspektywy NFZ.

W analizie podstawowej w modelu przyjęto wielkość populacji szacowaną na podstawie rynku kandesartanu (populacja obliczona na podstawie rynku amlodypiny jest ok. 50 razy większa). Wnioskodawca w BIA zwraca uwagę na fakt, że obliczenie odsetka pacjentów stosujących jednocześnie KAN i AML na podstawie rynku AML może skutkować otrzymaniem wyników przewyższających wielkość rynku KAN, w związku z czym szacowanie wielkości populacji na podstawie rynku amlodypiny nie odzwierciedlałoby rzeczywistej populacji pacjentów. Agencja nie zgłasza zastrzeżeń do powyższego założenia. W wynikach analizy wrażliwości (rozdział 6.3.2.

niniejszej AWA) przedstawiono wyniki inkrementalne z perspektywy NFZ dla wielkości populacji określonej przy uwzględnieniu tylko rynku sprzedaży amlodypiny oraz wartości średniej na podstawie rynku kandesartanu i amlodypiny. W powyższych wariantach szacunkowe oszczędności z perspektywy NFZ są kilkukrotnie wyższe niż w wariancie podstawowym analizy.

Wnioskodawca oszacował stopień przejęcia analizowanego rynku przez preparat Candezek Combi na podstawie danych rynkowych Caramlo i Telmizek Combi. Mniejszy udział w rynku refundowanego Candezek Combi względem Telmizek Combi uzasadniono mniejszym rynkiem molekuly Candezek Combi. Wnioskodawca nie sprecyzował jednak w analizie uzasadnienia dla powyższego założenia.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W scenariuszu minimalnym podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji preparatu Candezek Combi spowoduje zmniejszenie wydatków NFZ o ok. 484 tysiące złotych w pierwszym roku, o ok. 775 tysiące złotych w roku drugim oraz o ok. 1,1 miliona złotych w roku trzecim.

W wariancie maksymalnym wydatki NFZ w pierwszym roku zmniejszą się o ok. 750 tysięcy złotych w pierwszym roku, o ok. 1,2 miliona złotych w roku drugim oraz o ok. 1,7 miliona złotych w roku trzecim.

Wyniki wszystkich testowanych wariantów analizy wrażliwości wykazały oszczędności dla płatnika publicznego. Największy wpływ na wyniki analizy ma szacowanie wielkości populacji na podstawie rynku amlodypiny lub średniej z rynku amlodypiny i kandesartanu.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki inkrementalne z perspektywy NFZ dla scenariuszy analizowanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości – wyniki inkrementalne

Wariant analizy	Perspektywa NFZ [zł]		
	I rok	II rok	III rok
Wariant podstawowy wspólna grupa limitowa	-611 622	-979 911	-1 377 507
Wariant podstawowy nowa grupa limitowa	-407 656	-653 126	-918 130
Wariant minimalny	-483 692	-774 949	-1 089 384
Wariant maksymalny	-749 735	-1 201 189	-1 688 570
Wielkość populacji określona przy uwzględnieniu tylko rynku sprzedaży amlodypiny	-5 475 138	-7 143 224	-8 177 059
Wielkość populacji - wartość średnia na podstawie rynku kandesartanu i amlodypiny	-2 941 396	-3 898 175	-4 547 595
Wielkość populacji określona przy uwzględnieniu DDD w miejsce PDD	-714 706	-1 142 021	-1 601 122
Alternatywne źródło estymacji zużycia leków hipotensyjnych	-407 656	-653 126	-918 130
Candezek Combi bezpłatny u pacjentów od 75 roku życia	-242 037	-387 779	-545 118

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy w ramach obliczeń własnych oszacowali koszt 30 dniowej terapii poszczególnymi prezentacjami preparatu Candezek Combi z perspektywy NFZ oraz pacjenta przy założeniu, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej zostanie on włączony do istniejącej grupy limitowej 45.0. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Koszty 30-dniowej terapii preparatem Candezek Combi z perspektywy NFZ i pacjenta

Prezentacja	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Liczba dni terapii	Cena/ 1 tabl. z perspektywy NFZ [zł]	Cena/ 1 tabl. z perspektywy pacjenta [zł]	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy pacjenta [zł]
Candezek Combi 8+5mg, 30 tabl.		30%	30				
Candezek Combi 8+10mg, 30 tabl.							
Candezek Combi 16+5mg, 30 tabl.							
Candezek Combi 16+10mg, 30 tabl.							
Candezek Combi 8+5mg, 90 tabl.							
Candezek Combi 8+10mg, 90 tabl.							
Candezek Combi 16+5mg, 90 tabl.							
Candezek Combi 16+10mg, 90 tabl.							

W poniższych tabelach przedstawiono koszty 30-dniowej terapii najtańszymi preparatami KAN i AML, a także koszty terapii nierefundowanymi preparatami skojarzonymi KAN+AML.

Terapia preparatem Candezek Combi jest z perspektywy pacjenta droższa niż lekiem Caramlo w analogicznych dawkach. Z kolei terapia preparatem Candezek Combi w porównaniu z najtańszymi preparatami KAN i AML jest:

- dla skojarzenia 8 mg KAN i 5 mg AML oraz dla skojarzenia 8 mg KAN i 10 mg AML tańsza z perspektywy NFZ i droższa z perspektywy pacjenta;
- dla skojarzenia 16 mg KAN i 5 mg AML oraz dla skojarzenia 16 mg KAN i 10 mg AML droższa z perspektywy NFZ i z perspektywy pacjenta

Jednocześnie warto zwrócić uwagę na fakt, że leki Kandesar i Caramlo dostępne są w opakowaniach zawierających 28 tabletek, w związku z czym w ciągu 30 dni stosowania powyższych leków pacjent musi wykupić *de facto* 2 opakowania leków. Należy jednak mieć na uwadze, że zarówno monoterapia sartanami, jak i preparatami złożonymi zawierającym sartany stanowi terapię przewlekłą.

Tabela 24. Koszty 30-dniowej terapii nierefundowanymi preparatami skojarzonymi KAN i AML

Preparat (substancja czynna)	Cena detaliczna [zł]*	Liczba dni terapii	Cena/ 1 tabl. z perspektywy NFZ [zł]	Cena/ 1 tabl. z perspektywy pacjenta [zł]	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy pacjenta [zł]
Caramlo 8 mg kandesartanu, 5 mg amlodypiny, 28 tabl.	12,20	30	0	0,41	0	12,20
Caramlo 16 mg kandesartanu, 10 mg amlodypiny, 28 tabl.	16,06		0	0,54	0	16,06

*ceny na podstawie indeksu leków Medycyny Praktycznej (źródło: <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=5121&rfl=1&phrase=Caramlo>, data dostępu: 13.10.2017)

Tabela 25. Koszty 30-dniowej terapii najtańszymi preparatami KAN i AML

Preparat (substancja czynna)	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Liczba dni terapii	Cena/ 1 tabl. z perspektywy NFZ [zł]	Cena/ 1 tabl. z perspektywy pacjenta [zł]	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy pacjenta [zł]
Kandesar 8 mg, 28 tabl. (kandesartan).	13,75	30%	30	0,34	0,15	10,31	4,42

Preparat (substancja czynna)	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Liczba dni terapii	Cena/ 1 tabl. z perspektywy NFZ [zł]	Cena/ 1 tabl. z perspektywy pacjenta [zł]	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy pacjenta [zł]
Kangen, tabl., 16 mg, 28 tabl. (kandesartan)	23,57			0,55	0,15	7,07	16,50
Amlodipine Bluefish 5 mg, 30 tabl.(amlodypina)	5,19			0,13	0,05	3,63	1,56
Amlodipine Bluefish 10 mg, 30 tabl.(amlodypina)	9,82			0,23	0,10	6,87	2,95

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu włączenia preparatu Candezek Combi do grupy limitowej 45.0 wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji w pierwszym roku wydatki z perspektywy NFZ zmniejszą się o ok. 612 tysięcy złotych, w drugim roku o ok. 980 tysięcy złotych, a w trzecim o ok. 1,38 miliona złotych. Z kolei z perspektywy świadczeniobiorcy w pierwszym roku wydatki wzrosną o ok. 516 tysięcy złotych, w drugim roku o 827 tysięcy złotych, a w trzecim o ok. 1,16 miliona złotych.

Przy założeniu utworzenia oddzielnej grupy limitowej dla leku Candezek Combi wyniki wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji oszczędności z perspektywy NFZ będą mniejsze niż przy grupie wspólnej – w pierwszym roku wydatki zmniejszą się o ok. 408 tysięcy złotych, w drugim roku o ok. 653 tysiące złotych, a w trzecim o ok. 918 tysięcy złotych. Z perspektywy świadczeniobiorcy wydatki wzrosną mniej niż przy założeniu wspólnej grupy limitowej - w pierwszym roku wydatki wzrosną o ok. 393 tysiące złotych, w drugim roku o 630 tysiące złotych, a w trzecim o ok. 886 tysięcy złotych.

W opinii analityków niezasadne jest powołanie przez wnioskodawcę na art. 15 ust. 3 Ustawy refundacyjnej umożliwiający tworzenie odrębnej grupy limitowej w sytuacji, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego dowody naukowe nie pozwoliły na potwierdzenie dodatkowego efektu zdrowotnego preparatu Candezek Combi w odniesieniu do innych złożonych preparatów hipotensyjnych z istniejących grup limitowych. W związku z powyższym zasadne wydaje się rozpatrzenie włączenia preparatu Candezek Combi do istniejącej grupy limitowej 45.0 (antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone), w której współfinansowany ze środków publicznych jest droższy składnik preparatu Candezek Combi – kandesartan.

Wnioskodawca w modelu uwzględnił dwa scenariusze – uwzględniający różnice w efektach i zużyciu zasobów pomiędzy schematami (wpływ *compliance*) oraz zakładający brak różnic. W niniejszej AWA jako wyniki podstawowe przedstawiono te dla scenariusza nieuwzględniającego wpływu *compliance* na efekty i zużycie zasobów. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że z perspektywy NFZ uwzględnienie różnic w efektach zdrowotnych między produktem złożonym, a politerapią wiąże się z większymi wydatkami ze środków publicznych, ponieważ w związku z poprawą *compliance* zwiększa się liczba przyjętych dawek leku. Jednocześnie uwzględnienie *compliance* skutkuje zmniejszeniem kosztów monitorowania terapii i kosztów leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak ostatecznie uwzględnienie wpływu *compliance* generuje z perspektywy NFZ większe wydatki niż założenie braku wpływu tego zjawiska. Rząd wielkości kwoty refundacji jest jednak porównywalny w przypadku obu scenariuszy (z perspektywy NFZ wydatki wyniosą odpowiednio w przypadku pominięcia uwzględnienia wpływu *compliance* i jego uwzględnienia w 1 roku 1,90 mln zł i 1,99 mln zł, w 2 roku 3,00 mln zł i 3,14 mln zł, a w 3 roku 4,22 mln zł i 4,42 mln zł).

Jak wynika z obliczeń własnych Agencji terapia preparatem Candezek Combi jest z perspektywy pacjenta droższa niż lekiem Caramlo w analogicznych dawkach. Z kolei terapia preparatem Candezek Combi w porównaniu z najtańszymi preparatami KAN i AML jest dla skojarzenia 8 mg KAN i 5 mg AML oraz dla skojarzenia 8 mg KAN i 10 mg AML tańsza z perspektywy NFZ i droższa z perspektywy pacjenta, a dla skojarzenia 16 mg KAN i 5 mg AML oraz dla skojarzenia 16 mg KAN i 10 mg AML droższa z perspektywy NFZ i z perspektywy pacjenta.

Na uwagę zasługuje również fakt, że propozycje wielkości dostaw zaproponowane przez wnioskodawcę są w przypadku większości prezentacji preparatu Candezek Combi zbyt małe w porównaniu do wielkości

zużytych zasobów obliczonych w modelu, zwłaszcza w odniesieniu do wielkości zasobów oszacowanych dla pierwszego roku obowiązywania decyzji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Candezek Combi (kandesartan+amlodypina) we wskazaniu „leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.09.2017 przy zastosowaniu słów kluczowych Candezek oraz candesartan i amlodypina. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 26. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bulgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein	Brak	Brak	Brak
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUSTAT za 2016 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 27.07.2017). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Candezek Combi nie jest finansowany w żadnym z krajów UE i EFTA (na 31 wskazanych).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.08.2017, znak PLR.4601.340.2017.KWA (data wpływu do AOTMiT 22.08.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Candezek Combi (kandesartan + amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach.

Candezek Combi nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji. Nie jest obecnie refundowany w Polsce, ani w innych krajach Unii Europejskiej i EFTA.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego bez jednoznacznej przyczyny. Przyjmuje się, że prawidłowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego to poniżej 140 mm Hg, a rozkurczowego poniżej 90 mm Hg. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce wynosi ok. 32%, natomiast nadciśnienie tętnicze pierwotne dotyczy ponad 90% z tych przypadków. Częściej występuje u mężczyzn (35%) niż u kobiet (29%). Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego powinno być oparte na minimum dwóch pomiarach wykonywanych w odstępie kilku miesięcy.

Podstawowe leczenie obejmuje zmianę stylu życia, zwalczanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz leki hipotensyjne. Główne grupy leków przeciwnadciśnieniowych to: diuretyki, beta-blokery, antagoniści kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensynowego. Skuteczność obniżania ciśnienia wśród leków z tych grup jest podobna.

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną dla produktu złożonego Candezek Combi we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca wskazał terapię skojarzoną kandesartanem i amlodypiną stosowaną w oddzielnych produktach. Zarówno kandesartan (antagonista receptora angiotensyny) jak i amlodypina (antagonista kanału wapniowego) to produkty z głównych grup leków hipotensyjnych zalecanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Są one również na liście leków refundowanych przez NFZ.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W związku z brakiem badań dotyczących produktu złożonego (KAN+AML), wnioskodawca przedstawił wyniki badań Farsang 2001 i Rakugi 2012, porównujących terapię skojarzoną (KAN i AML) z monoterapią kandesartanem i monoterapią amlodypiną. Ponieważ przedstawione porównania nie dotyczą właściwego komparatora i nie wnoszą istotnych informacji do ocenianego problemu decyzyjnego, nie zostały uwzględnione w AWA.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki badań porównujących złożone produkty lecznicze do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Uwzględnione badania dotyczyły innych niż produktów złożonych niż terapia KAN + AML. Badanie te wykazały istotnie statystyczne lepsze stosowanie się do zaleceń lekarza przez pacjentów przyjmujących produkty złożone (FDC) w porównaniu do pacjentów przyjmujących leki w oddzielnych preparatach (FEC). Istotnie statystycznie wyższa była też szansa wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń lekarza u pacjentów stosujących FDC w porównaniu do FEC oraz odsetek pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze stosujących się do zaleceń leczenia w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych.

Analiza bezpieczeństwa

Nie odnaleziono żadnych danych dotyczących działań niepożądanych dla produktu leczniczego Candezek Combi. Również w ChPL Candezek Combi wskazano, że nie były prowadzone badania dotyczące bezpieczeństwa z użyciem produktu złożonego KAN+AML, dlatego wymieniono działania niepożądane oddzielnie dla KAN i AML.

Głównymi działaniami niepożądanymi występującymi przy stosowaniu innego produktu złożonego KAN + AML, tj. Caramlo, wg WHO są: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia układu nerwowego. Przegląd systematyczny dotyczący badań porównujących terapię skojarzoną KAN + AML z monoterapiami kandesartanem i amlodypiną nie wykazał istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych pomiędzy ww. grupami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W przedłożonej analizie ekonomicznej porównywano efektywność kosztową refundacji produktu Candezek Combi z terapią skojarzoną kandesartanem i amlodypiną w oddzielnych produktach. Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów oraz analizę minimalizacji kosztów, jednak w związku z brakiem dowodów naukowych pozwalających wykazać przewagę stosowania produktu Candezek Combi nad stosowaniem terapii skojarzonej osobnymi składnikami w AWA przedstawiono jedynie analizę minimalizacji kosztów.

Wyniki CMA w wariancie podstawowym pokazują, że koszt stosowania terapii preparatem Candezek Combi jest tańszy o ok. [] w porównaniu do kosztu terapii skojarzonej KAN + AML w osobnych preparatach z perspektywy płatnika publicznego, ale droższy o ok. [] z perspektywy pacjenta i o ok. [] z perspektywy wspólnej pacjenta i NFZ.

W ramach analizy wrażliwości testowano włączenie wnioskowanego leku do nowej grupy limitowej, co wiązałoby się z większym o ok. [] kosztem terapii Candezekiem Combi dla płatnika publicznego oraz mniejszym o ok. [] kosztem z perspektywy wspólnej w porównaniu do wariantu z włączeniem do istniejącej grupy limitowej (45.0). Pozostałe testowane scenariusze (zmiana stóp dyskontowania oraz ocena kosztu komparatora) nie wpływają lub nie wpływają znacząco na wyniki analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki AWB przy założeniu refundacji preparatu Candezek Combi w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 wykazują, że w pierwszym roku wydatki z perspektywy NFZ zmniejszą się o ok. 612 tysięcy złotych, w drugim o ok. 980 tysięcy złotych, a w trzecim o ok. 1,38 miliona złotych. Z kolei z perspektywy świadczeniobiorcy w pierwszym, drugim i trzecim roku wydatki wzrosną odpowiednio o ok. 516 tysięcy złotych, ok. 827 tysięcy złotych i o ok. 1,16 miliona złotych.

Przy założeniu utworzenia oddzielnej grupy limitowej dla leku Candezek Combi oszczędności z perspektywy NFZ będą mniejsze niż przy grupie wspólnej – w pierwszym roku wydatki zmniejszą się o ok. 408 tysięcy złotych, w drugim o ok. 653 tysiące złotych, a w trzecim o ok. 918 tysięcy złotych. Z perspektywy świadczeniobiorcy wydatki wzrosną mniej niż przy założeniu wspólnej grupy limitowej - w pierwszym roku wzrosną o ok. 393 tysiące złotych, w drugim roku o 630 tysiące złotych, a w trzecim o ok. 886 tysięcy złotych.

Obliczenia własne Agencji wskazują, że terapia preparatem Candezek Combi jest z perspektywy pacjenta droższa niż nierefundowanym lekiem Caramlo w analogicznych dawkach. Z kolei terapia preparatem Candezek Combi w porównaniu z najtańszymi preparatami KAN i AML jest dla skojarzenia 8 mg KAN i 5 mg AML oraz dla skojarzenia 8 mg KAN i 10 mg AML tańsza z perspektywy NFZ i droższa z perspektywy pacjenta, a dla skojarzenia 16 mg KAN i 5 mg AML oraz dla skojarzenia 16 mg KAN i 10 mg AML droższa z perspektywy NFZ i z perspektywy pacjenta.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (tj. brak badań randomizowanych dowodzących wyższości preparatu złożonego kandesartan+amlodypina nad terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami kandesartanu i amlodypiny w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego) przedłożona analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia, <u>nie jest wyższy od żadnego ze współczynników</u>, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia),</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej przedstawiono kalkulację ceny progowej do wskaźnika CER, opartego na cenach komparatorów ważonych udziałami w rynku, brak jest natomiast cen progowych dla wnioskowanego leku wyznaczonych w wariantcie podstawowym względem komparatora o najniższym koszcie stosowania.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>Analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Brak wariantu, w którym uwzględniono refundację wnioskowanej interwencji w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia. Na liście tej znajdują się kandesartan i amlodypina, a także preparaty złożone stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, stąd istnieje prawdopodobieństwo, że wnioskowana interwencja również się tam znajdzie. Taka możliwość powinna zostać uwzględniona w maksymalnym wariantcie oszacowań.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie nie wyjaśniono na jakiej podstawie przyjęto założenia dotyczące przejęcia udziałów w rynku przez wnioskowaną technologię.</p>	?	Wyjaśniono w jaki sposób oszacowano przejęcie rynku przez wnioskowany lek, jednak nie przekazano danych umożliwiających zweryfikowanie przedstawionych wyjaśnień.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Badania włączone do analizy bezpieczeństwa nie były przeprowadzone na wnioskowanej interwencji.
- Nie opisano niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi.

Analiza kliniczna:

- Nie opisano działań niepożądanych dla wnioskowanej technologii.

Analiza ekonomiczna:

- Nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów ekspertów biorących udział w badaniu kwestionariuszowym

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Anderson 1991	Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. <i>Am Heart J.</i> 1991 Jan;121 (1 PT 2):293-8
Bangalore 2007	Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, i wsp. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. <i>The American Journal of Medicine</i> 2007
Farsang 2001	Farsang C, Kawecka Jaszcz K, Langan J, i wsp. Antihypertensive effects and tolerability of candesartan cilexetil alone and in combination with amlodipine. <i>Clinical Drug Investigation.</i> 2001
Gupta 2010	Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed –dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. <i>Hypertension.</i> 2010
Iskenderov 2011	Iskenderov BG, Sisina ON, Burmistrova LF. Selection of Rational Combinations of Indapamide with Various Calcium Antagonists in Patients with Arterial Hypertension. <i>Kardiologija.</i> 2011;4:22-27
Maeda 2012	Maeda A, Tamura K, Kanaoka T, i wsp. Combination therapy of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker exerts pleiotropic therapeutic effects in addition to blood pressure lowering: amlodipine and candesartan trial in Yokohama (ACTY). <i>Clin.Exp.Hypertens.</i> 2012
Matheny 2011	Matheny M, McPheeters ML, Glasser A, Mercaldo N, Weaver RB, Jerome RN, Walden R, McKoy JN, Pritchett J, Tsai C. Systematic review of cardiovascular Disease Risk Assessment Tools, Evidence Synthesis No. 85, AHRQ Publication No. 11-05155-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2011
Nishio 2011	Nishio K, Kondo T, Kobayashi Y. Efficacy and Tolerability of Candesartan Cilexetil and Amlodipine in Patients with Poorly Controlled Essential Hypertension —Efficacy of Candesartan and Amlodipine. <i>International Journal of Clinical Medicine,</i> 2011
Rakugi 2012	Rakugi H, Oghara T, Miyata Y, i wsp. Evaluation of the efficacy and tolerability of combination therapy with candesartan cilexetil and amlodipine besilate compared with candesartan cilexetil monotherapy and amlodipine besilate monotherapy in Japanese patients with mild-to-moderate essential hypertension: a multicenter, 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. <i>Clinical Therapeutics.</i> 2012
Sherill 2011	Sherrill B, Halpern M, Khan S. i wsp. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i> 2011
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASH 2014	Michael A, Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community, A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension; <i>The Journal of Clinical Hypertension</i> , Volume 16, Issue 1, pages 14–26, January 2014
CHEP 2014	2014 CHEP Recommendations for Management of Hypertension, Part 1: Diagnosis & Assessment
ESH/ESC 2013	Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i in.: Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC); <i>Kardiologia Polska</i> 2013; 71, supl. III: 27–118.
HC 2017	2017 Hypertension Canada Guidelines for the Management of Hypertension
JNC 2014	James PA, Oparil S, Carter B, et al: 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). <i>JAMA.</i> 2014; 311(5): 507-520.
NHFA 2016	National Heart Foundation of Australia, Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults. Melbourne 2016
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence, Hypertension in adults: diagnosis and management. Clinical guideline, Published: 24 August 2011, last updated 2016, nice.org.uk/guidance/cg127
PTNT 2015	Tykowski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i in.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.

Pozostałe publikacje

AWA Sobycombi 2015	AWA_OT_4350_6_SOBYCOMBI (bisoprolol+amlodypina) 2015
ChPL Amlopin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amlopin
ChPL Candezek Combi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Candezek Combi
ChPL Kandesar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kandesar
Gosk 2009	Andrzej Gosk, Andrzej Kleinrok, Złożone leczenie nadciśnienia tętniczego, Kardiologia po Dyplomie, Tom 8 Nr 7, Lipiec 2009
Steciwko 2008	Andrzej Steciwko, Andrzej Januszewicz, Grzegorz Opolski, Aleksander Prejbisz, Maciej Niewada, Agnieszka Delekta, Dagmara Pokorna-Kalwak, Agnieszka Mastalerz-Migas, Leczenie nadciśnienia tętniczego u 74745 chorych w praktyce lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej – wyniki badania POZ-NAD. 2008 Via Medica, ISSN 1428–5851
Szczekliki 2016	Interna Szczekliki 2016. Kraków. Medycyna Praktyczna; 2016: str. 395, 397, 410, 423, 424, 439, 440
Tykarski 2006	Andrzej Tykarski, Katarzyna Kostka-Jeziorny, Kalina Kawecka Jaszcz, Chronoterapia nadciśnienia tętniczego, 2006 Via Medica, ISSN 1428–5851

15. Załączniki

Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Candezek Combi (kandesartan + amlodypina) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego, ██████████, Kraków, czerwiec 2017

Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Candezek Combi (kandesartan + amlodypina) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego, ██████████, ██████████, Kraków, czerwiec 2017

Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Candezek Combi (kandesartan + amlodypina) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego, ██████████, ██████████, Kraków, czerwiec 2017

Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Candezek Combi (kandesartan + amlodypina) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego, ██████████, ██████████, Kraków, czerwiec 2017

Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla Candezek Combi (kandesartan + amlodypina) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 11.09.2017, znak OT.4350.16.2017.AKI.3