

## Rekomendacja nr 65/2017

z dnia 31 października 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Candezek Combi  
(kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 5  
mg, 30 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu +  
amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 5 mg, 90 szt.; Candezek Combi  
(kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 10  
mg, 30 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu +  
amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 10 mg, 90 szt.; Candezek  
Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16  
mg + 5 mg, 30 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu +  
amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 5 mg, 90 szt.; Candezek  
Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16  
mg + 10 mg, 30 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu +  
amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 10 mg, 90 szt. 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**

**Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:**

- 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;

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, w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 *Antagoniści angiotensyny II produkty jednoskładnikowe i złożone*, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Bangalore 2007, Gupta 2010 i Sherill 2011 porównujące efektywność kliniczną leków złożonych (FDC – ang. Fixed-Dose Combinations) z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (FEC – ang. 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.

Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie FDC względem FEC statystycznie istotnie poprawia stosowanie się do zaleceń lekarza, ale nie wpływa na skuteczność samej terapii poprzez normalizację czy też redukcję ciśnienia.

Jednakże należy mieć na uwadze, że nie ma badań klinicznych porównujących skuteczność produktu złożonego kandesartan + amlodypina z kandesartanem i amlodypiną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że stosowanie preparatu złożonego kandesartan + amlodypina w porównaniu z kandesartanem i amlodypiną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego, ale droższe z perspektywy wspólnej. Można więc wskazać, że oszczędności po stronie płatnika publicznego uzyskane są kosztem wzrostu wydatków pacjenta.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, które są stałym połączeniem dwóch leków. Zgodnie z rekomendacjami pozwala to osiągnąć poprawę w skuteczności leczenia oraz stosowaniu się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.

Mając na uwadze powyższe Prezes Agencji rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem, że nie spowoduje to zwiększenia wydatków zarówno po stronie płatnika publicznego jak i pacjenta.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze jest to chroniczny stan, w którym wartość ciśnienia tętniczego wynosi powyżej 90/140 mmHg.

Etiologia nie jest do końca poznana. Prawdopodobnie jest ona wieloczynnikowa włączając w to czynniki środowiskowe jak i genetyczne.

Stan ten nie daje jednoznacznych objawów, jednakże stanowi znaczący czynnik ryzyka wystąpienia chorób mogących zakończyć się śmiercią, takich jak: udar, choroba wieńcowa, niewydolność nerek.

Ze względu na brak charakterystycznych objawów nadciśnienie tętnicze może być przez długi czas niezdiagnozowane. 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.

Samoistne nadciśnienie tętnicze stanowi ok. 90-95% przypadków nadciśnienia tętniczego.

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%.

## **Alternatywna technologia medyczna**

Technologię alternatywną wskazuje wnioskowane wskazanie, zgodnie z którym Candezek Combi może być zastosowany u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach. Dlatego też za komparator należy uznać terapię kandesartanem oraz amlodypiną w formie terapii skojarzonej.

Zgodnie aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, leki zawierające kandesartan oraz amlodypinę są refundowane.

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt 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 przezbłonowy 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Candezek Combi jest wskazany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach. Powyższe wskazanie rejestracyjne jest identyczne jak wnioskowanie.

## **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Nie odnaleziono badań w których lek złożony KAN + AML zostałby bezpośrednio porównany z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami zawierającymi KAN i AML. Dlatego też wnioskodawca zdecydował się włączyć do przeglądu systematycznego badania kliniczne dotyczące porównania terapii dwulekowej z monoterapią KAN oraz z monoterapią AML. Jednakże porównania te nie wnoszą istotnych informacji do ocenianego problemu decyzyjnego, w związku z czym nie zostały uwzględnione.

Wnioskodawca uwzględnił w analizie także 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Bangalore 2007, Gupta 2010 i Sherill 2011 porównujące efektywność kliniczną leków złożonych (FDC – ang. *Fixed-Dose Combinations*) z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (FEC – ang. *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), Gerbino 2007, Jackson 2006, Dickson 2008a (badanie Dezii 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, Ferrario 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.

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

### *Skuteczność*

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.

W ramach metaanalizy badań retrospektywnych kohortowych oceniano:

- stosowanie się do zaleceń lekarza (ang. compliance/ adherence) definiowane jako średnia wartość:
  - 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;
- redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych;
- redukcję rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych.

Wykazano różnice istotne statystycznie dla pierwszego punktu końcowego, gdzie średnia różnica (MD – ang. mean difference) dla porównania FDC vs FEC wynosiła 14,26 (95% CI: 10,41;18,1). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic dla pozostałych dwóch punktów końcowych.

Natomiast w przypadku metaanalizy badań eksperymentalnych i obserwacyjnych oceniano:

- odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) – pacjenci z  $MPR \geq 0,8$  lub  $PDC \geq 0,8$ ;
- wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*);
- normalizacja ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego i rozkurczowego).

Różnice istotne statystycznie wykazano dla pierwszego i drugiego punktu końcowego wymienionych powyżej. Odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia był ponad dwukrotnie wyższy – iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wynosił 2,02 (95% CI: 1,08; 3,78). Natomiast dla drugiego punktu końcowego OR wyniósł 2,09 (95% CI: 1,38; 3,17).

#### *Bezpieczeństwo*

Nie przeprowadzono badań klinicznych dla produktu złożonego. W ChPL 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.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy jest brak 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).

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ fakt, że 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 zaślepione. 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).

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu podziału ryzyka (RSS – ang. *Risk Sharing Scheme*).

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. Progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

W ramach oceny ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia) i wspólnej (płatnik publiczny i pacjent) w ok. 8 tygodniowym horyzoncie czasowym w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach. Ze względu na krótki horyzont czasowy analizy nie dyskutowano efektów i kosztów. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków. 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. Dlatego też poniższe oszacowania przedstawiono przy założeniu, że wnioskowany lek zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej 45.0.

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 jest droższe o ok. █████.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości 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 wiązałyby się z obniżeniem kosztów leczenia o █████. Z perspektywy wspólnej w przypadku utworzenia osobnej grupy limitowej koszty leczenia rosną o █████.

Koszty leczenia Candezekiem 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.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ fakt, iż w 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, zaczerpnięte z komunikatu NFZ. W przypadku przyjęcia najtańszych leków z grup limitowych, różnica pomiędzy terapiami FDC vs FEC byłaby większa.

### Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych wykonano analizę minimalizacji kosztów 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].

Dodatkowo oszacowano koszt 30 dniowej terapii poszczególnymi prezentacjami preparatu Candezek Combi z perspektywy NFZ/pacjenta przy założeniu, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej zostanie on włączony do istniejącej grupy limitowej 45.0:

- Candezek Combi 8+5mg, 30 tabl. – 10,31/14,59 PLN;
- Candezek Combi 8+10mg, 30 tabl. – 10,31/19,41 PLN;
- Candezek Combi 16+5mg, 30 tabl. – 20,63/23,62 PLN;
- Candezek Combi 16+10mg, 30 tabl. – 20,63/23,62 PLN;
- Candezek Combi 8+5mg, 90 tabl. – 10,31/13,38 PLN;
- Candezek Combi 8+10mg, 90 tabl. – 10,31/18,2 PLN;
- Candezek Combi 16+5mg, 90 tabl. – 20,63/21,53 PLN;
- Candezek Combi 16+10mg, 90 tabl. – 20,63/21,53 PLN.

Dodatkowo porównano koszt 30-dniowej terapii:

- wnioskowany lek vs najtańsze preparaty KAN i AML;
- wnioskowany lek vs nier refundowane preparaty skojarzone KAN+AML.

Oszacowania wskazują, iż terapia preparatem Candezek Combi jest z perspektywy pacjenta droższa niż lekiem Caramlo (preparat skojarzony KAN+AML) w analogicznych dawkach. Z kolei terapia preparatem Candezek Combi w porównaniu z najtańszymi preparatami KAN i AML jest tańsza z perspektywy NFZ i droższa z perspektywy pacjenta.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Wnioskodawca w analizie klinicznej nie przedstawił randomizowanego badania wskazującego na przewagę omawianej technologii nad refundowanym komparatorem, wobec czego zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu 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 (z perspektywy wspólnej) wynosi:

- 8 + 5 mg, 30 tabl. – 14,40 PLN;
- 8 + 10 mg, 30 tabl. – 17,86 PLN;
- 16 + 5 mg, 30 tabl. – 26,32 PLN;



- 16 + 10 mg, 30 tabl. – 26,32 PLN;
- 8 + 5 mg, 90 tabl. – 44,04 PLN;
- 8 + 10 mg, 90 tabl. – 54,45 PLN;
- 16 + 5 mg, 90 tabl. – 80,42 PLN;
- 16 + 10 mg, 90 tabl. – 80,42 PLN.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta w 3 letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji docelowej została wyznaczona na: 11 189 w 1. roku, 17 927 w 2. roku, 25 201 w 3 roku.

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszty medyczne w postaci kosztów preparatu Candezek Combi oraz kosztów terapii skojarzonej: kandesartan + amlodypina;
- koszty monitorowania leczenia hipotensyjnego i opieki nad pacjentami po zdarzeniach sercowo-naczyniowych (w tym farmakoterapii innej niż hipotensyjna);
- koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (koszt świadczeń szpitalnych). Jednakże w żadnym z badań włączonych do analizy klinicznej wyniki nie odnoszą się do wnioskowanej interwencji, 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. Dlatego też przedstawiono wyniki nieuwzględniające wpływu compliance na efekty i zużycie zasobów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, Candezek Combi spowoduje:

- zmniejszenie wydatków perspektywy NFZ o:
  - w 1. roku – 0,61 mln PLN;
  - w 2. roku – 0,98 mln PLN;
  - w 3. roku – 1,38 mln PLN;
- zwiększenie wydatków z perspektywy pacjenta:
  - w 1. roku – 0,52 mln PLN;

- w 2. roku – 0,83 mln PLN;
- w 3. roku – 1,16 mln PLN.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ fakt, że 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.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

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.

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

Odnaleziono 8 dokumentów odnoszących się do praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu:

- Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) 2015;
- Hypertension Canada (HC) 2017;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2016;
- National Heart Foundation of Australia (NHFA) 2016;
- Canadian Hypertension Education Program CHEP 2014;
- Joint National Committee (JNC) 2014;
- American Society of Hypertension ASH 2014;
- European Society of Hypertension/European Society of Cardiology ESH/ESC 2013.

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.

Według wytycznych PTNT 2015 oraz ESH/ESC 2013 w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone (FDC – ang. *Fixed-dose combination*), które są stałym połączeniem dwóch leków. Zgodnie z rekomendacjami pozwala to osiągnąć poprawę w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanej interwencji.

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

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.08.2017 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4601.340.2017.KWA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 110/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414001969, 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; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 111/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414001990, 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; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414002027, 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; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 113/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414002058, 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; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 114/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414002089, 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; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 115/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414002119, 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; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2017

z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414002140, 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; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414002171, 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.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414001969, 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
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414001990, 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
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414002027, 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;
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414002058, 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
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414002089, 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
6. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414002119, 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

7. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414002140, 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
8. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina) kod EAN: 5906414002171, 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
9. Raport nr OT.4350.16.2017. 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.