Ramipryl/indapamid (Polpril Plus®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, lipiec 2025

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Konsultacje

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. z o. o.
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Zamawiający

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Bobrowiecka 6,
00-728 Warszawa, Polska

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez POLPHARMA S.A.

HealthQuest

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów 4

Streszczenie 6

1 Cel pracy 10

2 Metodyka 11

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych 11

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia 12

2.3 Strategia ekstrakcji danych 14

2.4 Ocena jakości informacji 14

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne) 15

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne) 15

3 Wyniki przeglądu systematycznego 16

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych 16

3.1.1 Opracowania pierwotne 16

3.1.2 Badania efektywności praktycznej 17

3.1.3 Opracowania wtórne 20

3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych 22

3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy 22

3.4 Ocena jakości informacji 24

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej 25

4 Analiza wyników badań pierwotnych 27

4.1 Ocena biorównoważności 27

4.1.1 FARMOVS (badanie od wnioskodawcy) 27

4.2 Profil bezpieczeństwa 30

5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa 33

5.1 Poszerzona analiza bezpieczeństwa — bazy danych 33

5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports 33

5.1.2 VigiAccess 33

6 Analiza wyników efektywności praktycznej 34

7 Dyskusja i ograniczenia 38

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki 38

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia 41

7.2.1 Ograniczenia analizy 41

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych 41

7.3 Wyniki innych analiz 42

7.4 Siła dowodów 42

8 Wnioski 44

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych **45**
Identyfikacja opracowań pierwotnych 45
Identyfikacja badań efektywności praktycznej 47
Identyfikacja opracowań wtórnych 47
Aneks 2. Prace włączone do opracowania **48**
Badania pierwotne 48
Badania efektywności praktycznej 48
Opracowania wtórne 48
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania **49**
Badania efektywności praktycznej 49
Opracowania wtórne 49
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych **50**
clinicaltrials.gov 50
clinicaltrialsregister.eu 50
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych **51**
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych **55**
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania **56**
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania **57**
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań **58**
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego **59**
Badania z ranodmizacją 59
Badania bez randomizacji 61
Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych **62**
Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne **63**
Spis rysunków **64**
Spis tabel **65**
Bibliografia **67**

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AUC_{0-t}	Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*)
CADTH	Kandadyjska agencja HTA — *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
C_{max}	Maksymalne stężenie leku
DBP	Ciśnienie rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (*European Medicines Agency*)
FDA	*Food and Drug Administration*
G-BA	Niemiecka agencja HTA — *Gemeinsamer Bundesausschuss*
HAS	Francuska agencja HTA — *Haute Authorite de Sante*
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
IP	produkt badawczy (ang. *investigational product*).
IQWIG	Niemiecka agencja HTA — *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*
ITT	Populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*)
mITT	Populacja z wyłączeniem tych uczestników badania w populacji ITT, którzy nie otrzymali zamierzonych interwencji badawczych, mimo że zostali przypisani do interwencji (ang. *modified intent-to-treat*)
mmHg	Milimetry słupa rtęci
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA — *National Institute for health and Care Excellence*
p	Istotność statystyczna
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*)
Q1	kwartyl dolny
Q3	kwartyl górny
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*)
SBP	Ciśnienie skurczowe (ang. *systolic blood pressure*)
SD	Odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SMC	Szkocka agencja HTA — *Scottish Medicines Consortium*
SPC	Połączenie substancji czynnych w jednej tabletce (ang. *single pill combination*)
$T_{1/2}$	Okres półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej w fazie eliminacji

T_{max}	Czas w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Polpril Plus® (ramipryl/indapamid), stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań retrospektywnych.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem.

W ramach oceny biorównoważności uwzględniono wyniki z badania dostarczonego przez Wnioskodawcę. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych EMA z zakresu projektowania badań klinicznych dotyczących produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia, podkreślono, że w przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy omówiono wyniki raportowane w badaniu z zakresu oceny biorównoważności.

Dodatkowo dostarczonego przez Wnioskodawcę jedno badanie, w którym oceniono wnioskowaną interwencję w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej — badanie RWE 2022.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano natomiast żadnego opracowania wtórnego, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Badania oceniające biorównoważność

[redacted]

Tab. 1. Podsumowanie wyników uzyskanych w badaniu oceniającym biorównoważność — ocena biorównoważności.

Parametr	Liczba badanych (n)	Średnia najmniejszych kwadratów		Średni geometryczny stosunek (%)	90% Przedział ufności	Wewnątrzosobniczy współczynnik zmienności (%)
		Lek oceniany	Lek referencyjny			
[redacted]						
[redacted]						

Para metr	Liczba badanych (n)	Średnia najmniejszych kwadratów		Średni geometryczny stosunek (%)	90% Przedział ufności	Wewnątrzosobniczy współczynnik zmienności (%)
		Lek oceniany	Lek referencyjny			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Liczba badanych (n)	Średnia najmniejszych kwadratów		Średni geometryczny stosunek (%)	90% Przedział ufności	Wewnątrzosobniczy współczynnik zmienności (%)
		Lek oceniany	Lek referencyjny			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]

[redacted]

[redacted]

Badania uwzględnione w zakresie efektywności praktycznej

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wnioski

Podsumowując, na podstawie wyników uzyskanych z jednego badania oceniającego biorównoważność połączenia ramipryl/indapamid w jednej tabletce względem uwzględnionej technologii opcjonalnej, wykazano że preparat dwuskładnikowy w postaci jednej tabletki jest biorównoważny względem terapii za pomocą dwóch substancji podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach. W zidentyfikowanym badaniu zaznaczono, że oba oceniane preparaty (preparat dwuskładnikowy w postaci jednej tabletki vs dwie oddzielne tabletki zawierające 2 substancje), były dobrze tolerowane przez osoby biorące udział w badaniu. W badaniu, jedynie u jednego uczestnika, zaobserwowano poważne zdarzenie niepożądane. Pozostałe odnotowane zdarzenia (zarówno w grupie badanego leku jak i w ramieniu referencyjnym), miały umiarkowany lub łagodny stopień nasilenia.

W badaniu przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, potwierdzono, że terapia dwuskładnikowa (ramipryl/indapamid) jest skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów.

Zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich wytycznych (wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2024 roku, wytyczne European Society of Hypertension z 2024 roku, wytyczne European Society of Cardiology z 2024 roku wytyczne American College of Cardiology/American Heart Association z 2017 roku) zwrócono szczególną uwagę na korzyści

płynące ze stosowania SPC, tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych) SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Polpril Plus® (ramipryl/indapamid), stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

Zamieszczony w Tab. 2 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Polpril Plus].

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.
Interwencja (I)	Dwuskładnikowy preparat złożony w postaci jednej tabletki o składzie identycznym jak preparat Polpril Plus®: • Ramipryl/indapamid, 5 mg + 1,25 mg, • Ramipryl/indapamid, 5 mg + 2,5 mg, • Ramipryl/indapamid, 10 mg + 1,25 mg, • Ramipryl/indapamid, 10 mg + 2,5 mg.
Komparator (C)	Ramipryl i indapamid podawane w dwóch osobnych preparatach w dawkach zbliżonych do tych w produkcie Polpril Plus®: • Ramipryl + indapamid, 5 mg + 1,5 mg, • Ramipryl + indapamid, 5 mg + 2,5 mg, • Ramipryl + indapamid, 10 mg + 1,5 mg, • Ramipryl + indapamid, 10 mg + 2,5 mg.
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: • zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); • odpowiedź na leczenie. Parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych terapii. Jakość życia. W zakresie bezpieczeństwa: • wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.
Typ badań (S)	Badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. Opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury. Efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych;
- wyszukiwarek internetowych;
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych http://www.clinicaltrials.gov oraz https://www.clinicaltrialsregister.eu;
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W przypadku bazy EMBASE zastosowano filtry: w przypadku badań pierwotnych filtry dotyczące badań kontrolowanych lub randomizowaniach (oraz dodatkowe wyszukiwanie z dodatkowymi zapytaniami dotyczącymi biorównoważności i biodostępności), w przypadku badań wtórnych filtry dotyczące przeglądów systematyczny lub metaanaliz, natomiast w przypadku badań z zakresu efektywności praktycznej filtry ograniczające przeszukiwanie do badań obserwacyjnych, otwartych, prospektywnych lub retrospektywnych. Filtry zastosowano jedynie w przypadku bazy EMBASE, ze względu na uzyskanie dużej liczby zapytań w ramach przeszukiwania tej bazy. Filtry miały na celu ograniczenie wyszukiwania jedynie do abstraktów najbardziej odpowiadającym przyjętym kryteriom włączenia. W przypadku pozostałych dwóch baz nie stosowano żadnych filtrów ograniczających. Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, w strategii nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych. W trakcie przeszukiwania nie stosowano również filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 16.05.2025 r.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 3, Tab. 4 i Tab. 5, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych. Badania z zakresu biorównoważności: badania na zdrowych ochotnikach.	Pacjenci z innym wskazaniem.
Interwencja	Dwuskładnikowy preparat złożony w postaci jednej tabletki o składzie identycznym jak preparat Polpril Plus®: • Ramipryl/indapamid, 5 mg + 1,25 mg, • Ramipryl/indapamid, 5 mg + 2,5 mg, • Ramipryl/indapamid, 10 mg + 1,25 mg, • Ramipryl/indapamid, 10 mg + 2,5 mg.	Badania, w których nie oceniano wnioskowanej interwencji.
Komparatory	Ramipryl i indapamid podawane w dwóch osobnych preparatach w dawkach zbliżonych do tych w produkcie Polpril Plus®: • Ramipryl + indapamid, 5 mg + 1,5 mg, • Ramipryl + indapamid, 5 mg + 2,5 mg, • Ramipryl + indapamid, 10 mg + 1,5 mg, • Ramipryl + indapamid, 10 mg + 2,5 mg.	Badania, w których nie oceniano połączenia ramipryl + indapamid. Badania, których nie można było uwzględnić w ramach ewentualnego porównania pośredniego ze względu na brak wspólnego komparatora.
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: • zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); • odpowiedź na leczenie. Jakość życia. Parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych terapii. W zakresie bezpieczeństwa: • wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Analizy *post hoc* badań włączonych do przeglądu.	Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowych traktowano jako nadrzędne). Analizy *post hoc* badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczano przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, *real world evidence*): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace poglądowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania ([redacted]) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ([redacted]) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych[*]. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej, w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji) lub w przypadku gdy do danego badanie nie zidentyfikowano publikacji/nie dysponowano dostępem do pełnej publikacji/publikacja była opublikowana w innym języku niż angielski lub polski, a na stronie rejestru były podane wyniki. W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

[*] http://www.clinicaltrials.gov oraz https://www.clinicaltrialsregister.eu

- metodyka poszczególnych badań;
- ryzyko błędu systematycznego;[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu;
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem.

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.1.1, w toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem. W zakresie analizy skuteczności omówiono wyniki badań oceniających biorównoważność oraz wyniki badań uwzględnionych w ramach poszerzonej analizy skuteczności. Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej. Nie szacowano własnych statystyk, wykorzystano jedynie dane raportowane przez autorów poszczególnych badań.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.1.1, w toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem. W zakresie analizy bezpieczeństwa omówiono wyniki badań oceniających biorównoważność oraz wyniki badań uwzględnionych w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa. Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej. Nie szacowano własnych statystyk, wykorzystano jedynie dane raportowane przez autorów poszczególnych badań.

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii Polpril Plus® z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 258 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, żaden pełny tekst nie został poddany szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W raporcie uwzględniono jedno badanie przekazane przez wnioskodawcę z zakresu biorównoważności (FARMOVS — badanie od wnioskodawcy, badanie nieopublikowane), które nie zostało zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu.

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem.

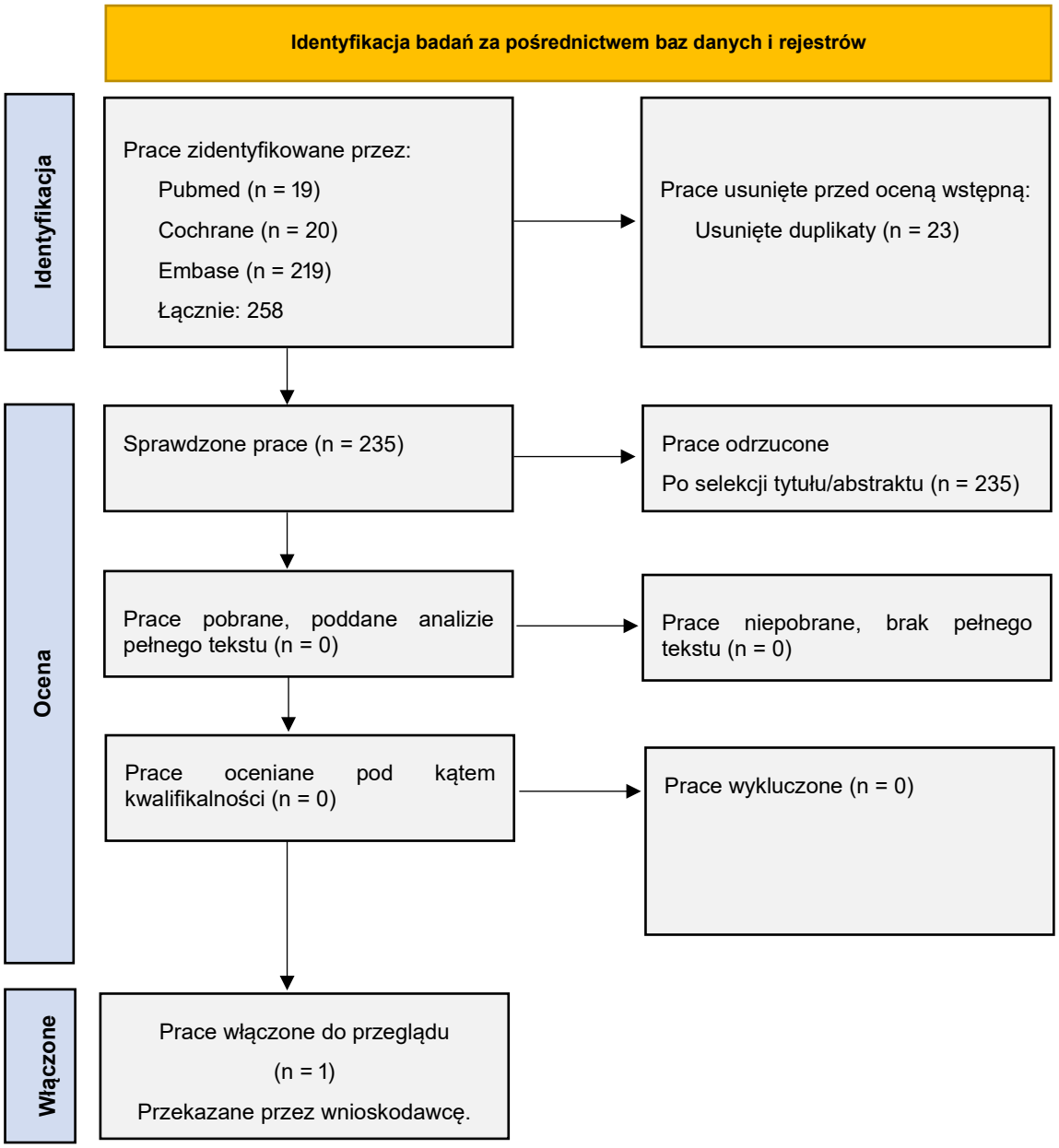
W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach porównania wnioskowanej interwencji z uwzględnioną technologią opcjonalną przedstawiono wyniki badań oceniających biorównoważność obu porównywanych terapii. Podsumowując, w ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące badanie:

- Badania z zakresu biorównoważności i farmakokinetyki wnioskowanej interwencji vs uwzględniony komparator:
    - FARMOVS — badanie przekazane przez wnioskodawcę.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań *klinicznych U.S. National Institutes of Health*, dostępnego na stronie https://clinicaltrials.gov oraz europejskiego rejestru: clinicaltrialsregister.eu, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) — diagram PRISMA.



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

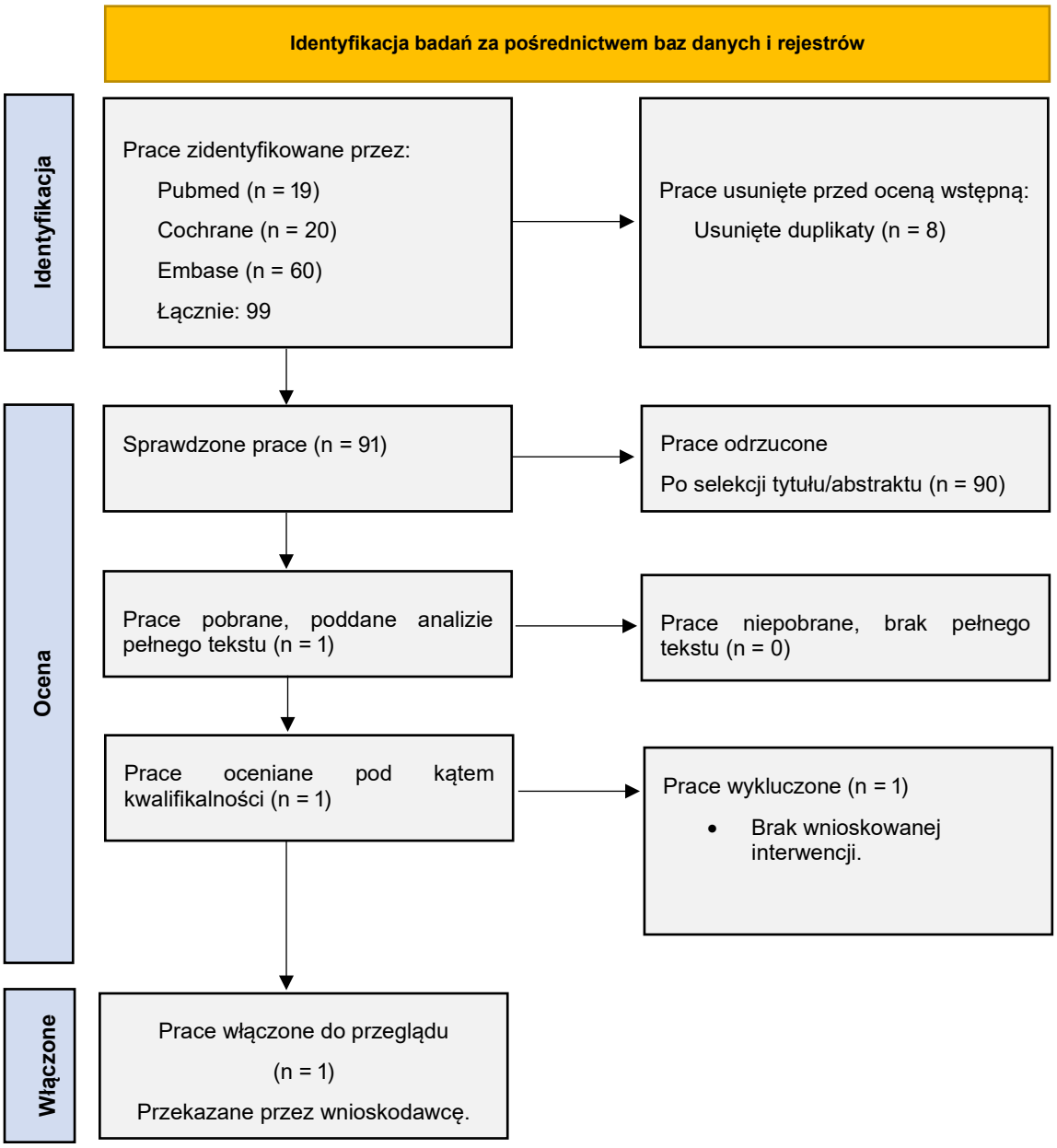
W toku przeszukiwań baz danych 99 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 1 pełny tekst został poddany szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i

wykluczenia. W raporcie uwzględniono jedno badanie przekazane przez wnioskodawcę (RWE 2022 — badanie od wnioskodawcy, badanie nieopublikowane), które nie zostało zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac wykluczonych przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań z zakresu efektywności praktycznej przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) — diagram PRISMA.



3.1.3 Opracowania wtórne

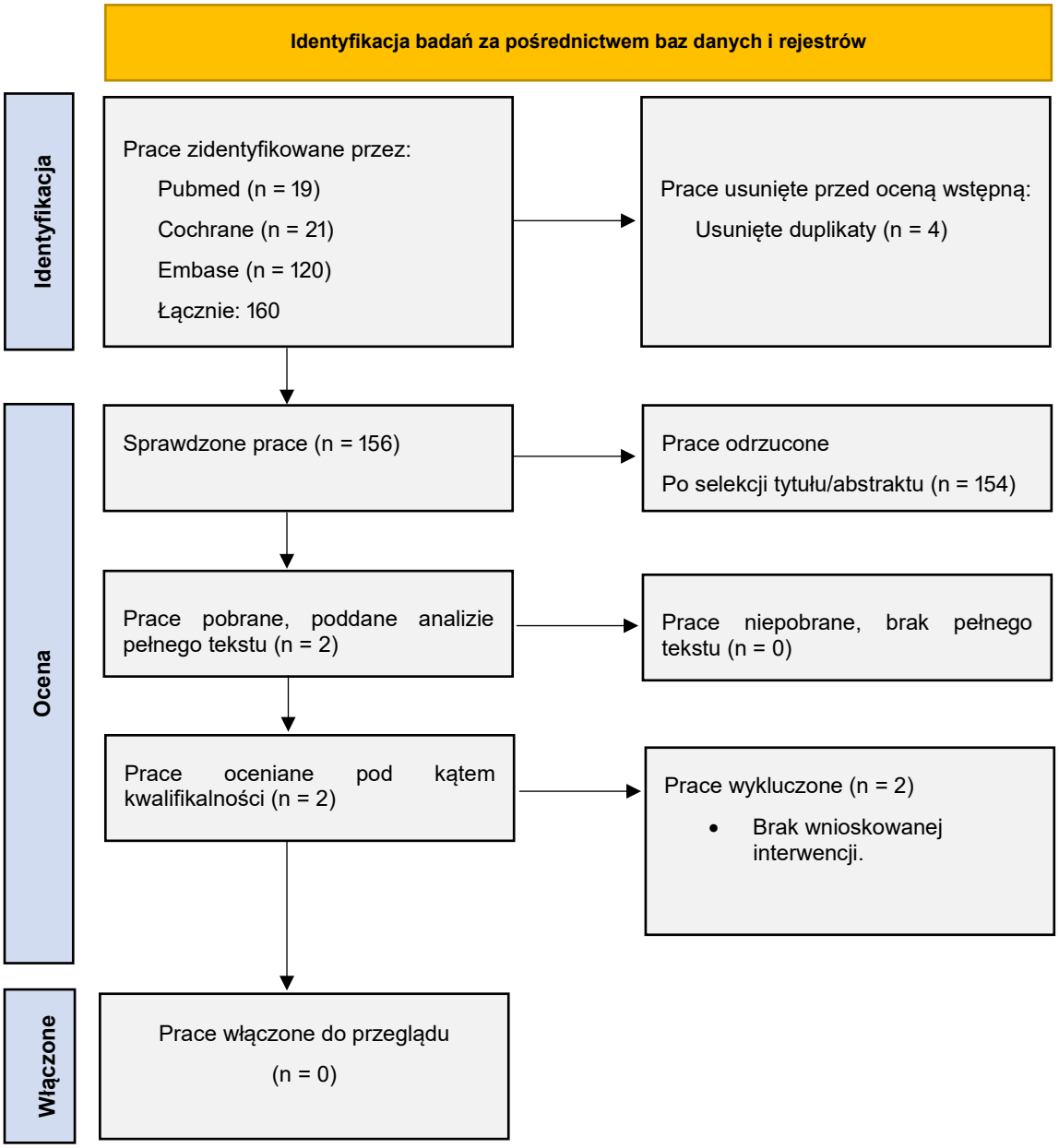
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 160 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 2 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac wykluczonych przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) — diagram PRISMA.



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

W celu identyfikacji opracowań wtórnych, dodatkowo przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Heath*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, tj.:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- HAS (*Haute Autorité de Santé*);
- IQWIG/G-BA (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsamer Bundesausschuss*).

W przypadku przeszukiwania stron agencji jako słowa kluczowe zastosowano: ramipryl i indapamid. Poszukiwano jedynie raportów opublikowanych w języku angielskim lub polskim przy uwzględnieniu kryteriów włączenia opisanych w rozdziale 2.2. Data przeszukania stron agencji: 19.05.2025.

W toku przeszukiwania powyżej wymienionych stron, nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych, które dotyczyłyby wnioskowanej interwencji.

3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 badanie oceniające biorównoważność preparatu dwuskładnikowego w postaci jednej tabletki względem uwzględnionej technologii opcjonalnej (badanie przekazane przez wnioskodawcę). W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania oceniające biorównoważność — badanie zawierające porównanie vs uwzględniony komparator			
Akronim badania FARMOVS (badanie od wnioskodawcy)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		[redacted]	

[redacted]

3.4 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 — proces randomizacji;
- domena 2 — odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 — brakujące dane wynikowe;
- domena 4 — pomiar efektu;
- domena 5 — selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome.

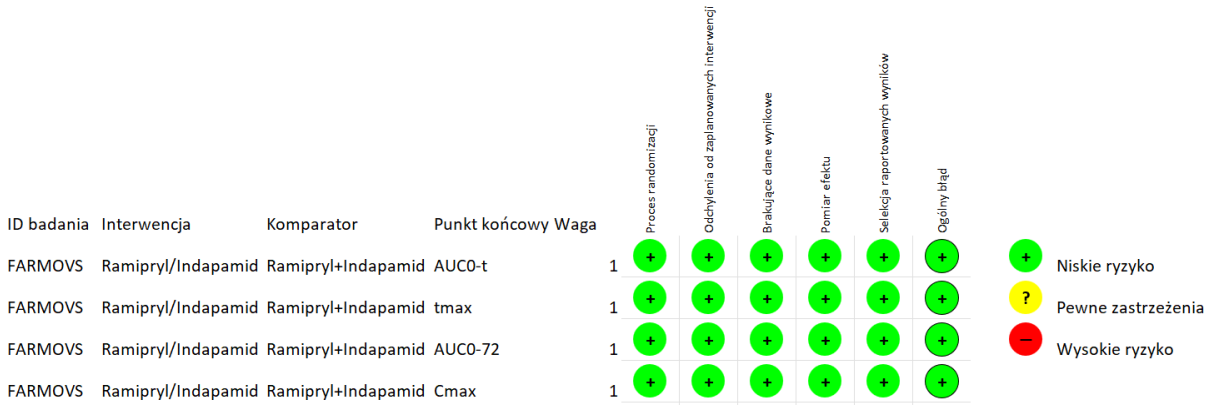
Badania uwzględnione w ramach oceny biorównoważności

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości

zidentyfikowanych badań z zakresu oceny biorównoważności, w ramach ROB 2 oceniono następujące punkty końcowe:

- C_{max} — maksymalne stężenie leku [ng/ml];
- AUC_{0-t}— pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu [ng*h/ml];
- AUC_{0-72} — pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 h [ng*h/ml];
- t_{max} - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu.

Rys. 4. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane.



W przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego — patrz Rys. 4. W przypadku wszystkich ocenianych domen uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem.

Wnioskowane wskazanie dotyczy stosowania leku Polpril Plus® stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych. W związku z powyższym ważnym aspektem oceny wnioskowanego leku jest uwzględnienie parametrów farmakokinetycznych dotyczących biorównoważności stosowania połączenia ramiprylu i indapamidu w jednej tabletce oraz skojarzenia ramiprylu i indapamidu w 2 osobnych tabletkach. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA) — wytyczne z zakresu projektowania badań klinicznych dotyczących produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia,

podkreślono, że podstawowym celem stosowania produktów złożonych w ramach terapii substytucyjnej jest zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych przez pacjenta, co z kolei może przyczynić się do poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych [EMA 2016]. W przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej do analizy włączono 1 badanie, w ramach którego oceniono biorównoważność wnioskowanego preparatu względem przyjętej technologii opcjonalnej — badania przeprowadzone w grupie zdrowych ochotników. W zidentyfikowanych badaniach oceniano parametry farmakokinetyczne wyszczególnione w wytycznych EMA [EMA 2010] dotyczących projektowania badań z zakresu biorównoważności, tj. pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu [AUC, (ang. *area under the curve*)], maksymalne stężenie leku w osoczu [C_{max}, (ang. *maximum plasma concentration*)] oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu [T_{max}, (ang. *time until Cmax is reached*)].

Dodatkowo w ramach badań z zakresu efektywności praktycznej opisano wyniki badania (RWE 2022), w którym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniono skojarzenie ramiprylu z indapamidem.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Jak opisano w rozdziale 3.1.1 w toku przeszukiwania baz danych oraz dodatkowych źródeł, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem (szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w rozdziale 3.1.1).

W toku przeszukiwania baz danych i rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano badania oceniającego biorównoważność wnioskowanej interwencji względem uwzględnionej technologii opcjonalnej. Uwzględniono badanie dostarczone przez wnioskodawcę (FARMOVS), w którym porównano jedną tabletkę: ramipryl/indapamid 10/2,5 mg z dwiema tabletkami zawierającymi dwie substancje:

[redacted]

W analizie uwzględniono następujące punkty farmakokinetyczne:

- Punkty końcowe z zakresu oceny biorównoważności:
  - C_{max} — maksymalne stężenie leku [ng/ml];
  - AUC_{0-t}— pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu [ng*h/ml];
  - AUC_{0-72} — pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 h, punkt końcowy oceniany w przypadku leków o długim okresie półtrwania w fazie eliminacji (takich jak amlodypina) [ng*h/ml];
  - t_{max} - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu.

4.1 Ocena biorównoważności

4.1.1 FARMOVS (badanie od wnioskodawcy)

W Tab. 7, Tab. 8 i Tab. 9 podsumowano wyniki z zakresu ocenianych parametrów farmakokinetycznych w badaniu dostarczonym przez wnioskodawcę — badanie nieopublikowane. Wyniki przedstawiono dla każdej poszczególnej substancji uwzględnionej w ocenianym preparacie (preparat dwuskładnikowy w postaci jednej tabletki) i preparaty referencyjne (dwie oddzielne tabletki).

- Produkt oceniany: Ramipryl/indapamid 10/2,5 mg (C);
- Produkt referencyjny: [redacted] (B);

- Produkt referencyjny: [redacted] (A).

[redacted]

Tab. 7. Ocena biorównoważności w badaniu FARMOVS — [redacted]

Para metr	Liczba badanych (n)	Średnia najmniejszych kwadratów		Średni geometryczny stosunek (%)	90% Przedział ufności	Wewnątrzosob niczy współczynnik zmienności (%)
		Lek oceniany	Lek referencyjny			
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]

Tab. 8. Ocena biorównoważności w badaniu FARMOVS - [redacted]

Para metr	Liczba badanych (n)	Średnia najmniejszych kwadratów		Średni geometryczny stosunek (%)	90% Przedział ufności	Wewnątrzosob niczy współczynnik zmienności (%)
		Lek oceniany	Lek referencyjny			
[redacted]						

Para metr	Liczba badanych (n)	Średnia najmniejszych kwadratów		Średni geometryczny stosunek (%)	90% Przedział ufności	Wewnątrzosobniczy współczynnik zmienności (%)
		Lek oceniany	Lek referencyjny			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]

Tab. 9. Ocena biorównoważności w badaniu FARMOVS - [redacted]

Para metr	Liczba badanych (n)	Średnia najmniejszych kwadratów		Średni geometryczny stosunek (%)	90% Przedział ufności	Wewnątrzosobniczy współczynnik zmienności (%)
		Lek oceniany	Lek referencyjny			
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]

[redacted]

4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa dwuskładnikowego preparatu w jednej tabletce: ramipryl/indapamid względem komparatora, tj. dwóch wyżej wymienionych substancji podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o zidentyfikowane badanie z zakresu biorównoważności — badanie przeprowadzone w grupie zdrowych ochotników, tj. badanie dostarczone przez wnioskodawcę.

[redacted]

Tab. 10. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu FARMOVS.

Parametr	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wszystkie TEAEs	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Poważne zdarzenia niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Powiązane TEAEs	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osoby z łagodnymi TEAEs	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osoby z umiarkowanymi TEAEs	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osoby z ciężkimi TEAEs	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zdarzenia prowadzące do wycofania z badania	[redacted]	[redacted]	[redacted]

TEAE - zdarzenie niepożądane pojawiające się po rozpoczęciu leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); N - liczba osób, którym podano dawkę każdego leczenia (lub dowolnego leczenia, jeśli ma to zastosowanie); n - liczba osób, u których wystąpiło działanie niepożądane.

[redacted]

Tab. 11. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu FARMOVS.

Parametr	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1 Poszerzona analiza bezpieczeństwa — bazy danych

5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Na stronie europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, nie zidentyfikowano żadnych danych dotyczących połączenia ramipryl/indapamid. Data ostatniego wyszukiwania: 20.05.2025 r.

5.1.2 VigiAccess

Na stronie międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (*WHO Uppsala Monitoring Centre*) nie zidentyfikowano żadnych danych dotyczących połączenia ramipryl/indapamid. Data ostatniego wyszukiwania: 20.05.2025 r.

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W toku przeszukiwań baz danych i rejestrów klinicznych nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia. W raporcie uwzględniono jedno badanie przekazane przez wnioskodawcę (RWE 2022 — badanie od wnioskodawcy, badanie nieopublikowane), które nie zostało zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu.

Tab. 12. Charakterystyka i wyniki badania z zakresu efektywności praktycznej.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
RWE 2022	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Czas	N	Średnia	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
SBP (mmHg)	Mono	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Terapia skojarzona	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Różnica	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DBP (mmHg)	Mono	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Terapia skojarzona	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Różnica	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Okres	N	Średnia	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max	% pełnej adherencji
Adherencja terapii skojarzonej	3 miesiące	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	12 miesięc	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
			[redacted]	[redacted] y [redacted]	[redacted]

Zdarzenia niepożądane	Liczba zdarzeń (%)	Liczba pacjentów (%)
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
				[redacted]	

[redacted]

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Polpril Plus® (ramipryl/indapamid), stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem.

W analizie uwzględniono wyniki badania otrzymanego od Wnioskodawcy (badanie nieopublikowane, badanie oceniające biorównoważność). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych EMA — wytyczne z zakresu projektowania badań klinicznych dotyczących produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia, podkreślono, że w przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy omówiono wyniki raportowane w zidentyfikowanym badaniu z zakresu oceny biorównoważności.

W analizie uwzględniono dodatkowo jedno badanie otrzymane od Wnioskodawcy, w którym oceniono wnioskowaną interwencję w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej — badanie RWE 2022.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań retrospektywnych. Badanie uwzględnione w ramach oceny biorównoważności oceniono na niosące niskie ryzyko błędu systematycznego. Badanie retrospektywne charakteryzowało się wysoką jakością — ocena za pomocą skali NICE.

Wyniki raportowane w badaniach oceniających biorównoważność

[redacted]

Tab. 13. Podsumowanie wyników uzyskanych w badaniach oceniających biorównoważność — ocena biorównoważności.

Para metr	Liczba badanych (n)	Średnia najmniejszych kwadratów		Średni geometryczny stosunek (%)	90% Przedział ufności	Wewnątrzosob niczy współczynnik zmienności (%)
		Lek oceniany	Lek referencyjny			
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]		

Para metr	Liczba badanych (n)	Średnia najmniejszych kwadratów		Średni geometryczny stosunek (%)	90% Przedział ufności	Wewnątrzosob niczy współczynnik zmienności (%)
		Lek oceniany	Lek referencyjny			
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

[redacted]

[redacted]

Wyniki raportowane w badaniu z zakresu efektywności praktycznej

[redacted]

[redacted]

[redacted]

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem. W analizie uwzględniono wyniki badania otrzymanego od wnioskodawcy (badanie dotyczące biorównoważności, dane nieopublikowane). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych EMA (wytyczne z zakresu projektowania badań klinicznych w leczeniu nadciśnienia), podkreślono, że w przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy omówiono wyniki raportowane w badaniu z zakresu oceny biorównoważności.
- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, dotyczącego porównania preparatu złożonego ramipryl/indapamid względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami ramipryl i indapamid — brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami.
- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności praktycznej. W analizie uwzględniono wyniki badania otrzymanego od wnioskodawcy.

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- Badanie uwzględnione w ramach oceny przeprowadzono w populacji czarnoskórej. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL wnioskowanej technologii, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.
- W badaniu uwzględnionym w zakresie oceny biorównoważności, porównanie vs uwzględniony komparator, oceniano tylko jedną dawkę preparatu dwuskładnikowego i adekwatnie uwzględniono takie same dawki dla komparatora (10/2,5 mg). Niniejszy wniosek dotyczy jeszcze trzech prezentacji preparatu Polpril Plus®, 5/1,25 mg, 5/2,5 mg, 10/1,25 mg, dla których nie zidentyfikowano żadnych badań z zakresu oceny

biorównoważności. Przy czym należy przypuszczać, że wyniki dla tych dawek będą takie same jak w przypadku dawek dla których zidentyfikowano badania.

- W badaniu RWE 2022 (badanie z zakresu efektywności praktycznej) uwzględniono dorosłych pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, którzy przeszli na terapię skojarzoną indapamidem + ramiprylem po monoterapii ramiprylem lub indapamidem. Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, a więc szersza populacja niż ta w badaniu. Dodatkowo, w populacji wnioskowanej ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu, a w badaniu pacjenci przed leczeniem skojarzonym leczeni byli monoterapią ramiprylu lub indapamidu.
- W badaniu RWE 2022 (badanie z zakresu efektywności praktycznej) uwzględniono dorosłych pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, którzy przeszli na terapię skojarzoną indapamidem + ramiprylem, jednak nigdzie nie jest podkreślone, że była to połączenie substancji czynnych w jednej tabletce.

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, dotyczącego porównania preparatu złożonego ramipryl/indapamid względem terapii skojarzonej w dwóch oddzielnych preparatach (ramipryl+indapamid) — brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami. Brak opracowań wtórnych wynika najprawdopodobniej z braku badań bezpośrednio porównujących preparat złożony z terapią skojarzoną za pomocą oddzielnych produktów preparatu złożonego czy też z braku badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.

Szereg badań, dotyczących innych połączeń leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, wskazuje, że terapia skojarzona ma istotny wpływ na poprawę wyników leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym również w zakresie istotnych klinicznych (tzw. twardych) punktów końcowych. W niemieckim badaniu START przeanalizowano zbiory danych dotyczących pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia i/lub chorób układu krążenia. W badaniu tym wykazano istotnie lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich w grupie pacjentów stosujących SPC co przełożyło się na lepsze wyniki leczenia. Współczynnik HR dla złożonego wyniku obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i hospitalizacje z jakiejkolwiek przyczyny był na korzyść schematu SPC: walsartan/amlodypina: HR=0,87 (95% CI: 0,84–0,91, p ≤ 0,001); kandesartan/amlodypina: 0,77 (95% CI: 0,65–0,90, p = 0,001); walsartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: HR=0,68 (95% CI: 0,61–0,74, p ≤ 0,001); ramipril/amlodypina: HR=0,80 (95% CI: 0,77–0,83, p ≤ 0,001); kwas acetylosalicylowy (ASA)/atorwastatyna/ramipril: HR=0,64 (95% CI: 0,47–0,88, p = 0,005). Dowodzi to, że w praktyce klinicznej schematy SPC wiążą się z mniejszą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i mniejszą śmiertelnością ogólną.[Wilke 2022, Schmieder 2023]

7.4 Siła dowodów

Badanie pierwotne w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem złożonym wskazuje na wysoką ocenę siły dowodów. Analizę oparto na wynikach 1

randomizowanego badania klinicznego oceniającego biorównoważność wnioskowanej interwencji względem uwzględnionej technologii opcjonalnej. W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych EMA (wytyczne z zakresu projektowania badań klinicznych w leczeniu nadciśnienia), podkreślono, że w przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy omówiono wyniki raportowane w dwóch zidentyfikowanych badaniach z zakresu oceny biorównoważności.

W zidentyfikowanym badaniu oceniano parametry farmakokinetyczne wyszczególnione w wytycznych EMA [EMA 2010] dotyczących projektowania badań z zakresu biorównoważności, tj. pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu, maksymalne stężenie leku w osoczu oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu.

W ramach jednego zidentyfikowanego badania z zakresu efektywności praktycznej (dostarczonego od Wnioskodawcy) wykazano, że terapia wnioskowaną interwencją jest skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów.

8 Wnioski

Podsumowując, na podstawie wyników uzyskanych z jednego badania oceniającego biorównoważność połączenia ramipryl/indapamid w jednej tabletce względem uwzględnionej technologii opcjonalnej, wykazano że preparat dwuskładnikowy w postaci jednej tabletki jest biorównoważny względem terapii za pomocą dwóch substancji podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach. W zidentyfikowanym badaniu zaznaczono, że oba oceniane preparaty (preparat dwuskładnikowy w postaci jednej tabletki vs dwie oddzielne tabletki zawierające 2 substancje), były dobrze tolerowane przez osoby biorące udział w badaniu. W badaniu, jedynie u jednego uczestnika, zaobserwowano poważne zdarzenie niepożądane. Pozostałe odnotowane zdarzenia (zarówno w grupie badanego leku jak i w ramieniu referencyjnym), miały umiarkowany lub łagodny stopień nasilenia.

W badaniu przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, potwierdzono, że terapia dwuskładnikowa (ramipryl/indapamid) jest skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów.

Zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich wytycznych (wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2024 roku, wytyczne *European Society of Hypertension* z 2024 roku, wytyczne European Society of Cardiology z 2024 roku wytyczne *American College of Cardiology/American Heart Association* z 2017 roku) zwrócono szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC, tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych) SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 16.05.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	hypertension [MeSH]	331 799
#2	hypertension [Text Word]	610 054
#3	high blood pressure* [Text Word]	19 785
#4	#1 OR #2 OR #3	616 970
#5	Ramipril [MeSH]	2 176
#6	Ramipril [Text Word]	3 128
#7	HOE 498 [Text Word]	52
#8	HOE498 [Text Word]	11
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	3 130
#10	Indapamide [MeSH]	1 083
#11	Indapamide [Text Word]	1 522
#12	Metindamide [Text Word]	2
#13	S1520 [Text Word]	2
#14	S 1520 [Text Word]	9 529
#15	SE1520 [Text Word]	3
#16	SE 1520 [Text Word]	6
#17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	11 054
#18	#9 AND #17	28
#19	#4 AND #18	19

Tab. 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 16.05.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	25238
#2	Hypertension	81645
#3	high blood pressure*	34461
#4	#1 OR #2 OR #3	104971
#5	MeSH descriptor: [Ramipril] explode all trees	759
#6	Ramipril	1576
#7	HOE 498	14
#8	HOE498	0
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	1582

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#10	MeSH descriptor: [Indapamide] explode all trees	373
#11	Indapamide	800
#12	Metindamide	18
#13	S1520	26
#14	S 1520	1631
#15	SE1520	4
#16	SE 1520	171
#17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	2500
#18	#9 AND #17	43
#19	#4 AND #18	41*

*21 z tych publikacji to opracowania wtórne.

Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 16.05.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	1 507 773
#2	'high blood pressure'/exp OR 'high blood pressure'	1 157 307
#3	#1 OR #2	1 512 061
#4	'ramipril'/exp OR 'ramipril'	18 185
#5	'indapamide'/exp OR 'indapamide'	6 954
#6	#4 AND #5	1 041
#7	#3 AND #6	851
#8	#7 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	204

Tab. 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących biorównoważności w bazie Embase 16.05.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	1 507 773
#2	'high blood pressure'/exp OR 'high blood pressure'	1 157 307
#3	#1 OR #2	1 512 061
#4	'ramipril'/exp OR 'ramipril'	18 185
#5	'indapamide'/exp OR 'indapamide'	6 954
#6	#4 AND #5	1 041
#7	#3 AND #6	851
#8	'bioequivalence'/exp OR 'bioequivalence'	17 613
#9	'bioavailability'/exp OR 'bioavailability'	198 356
#10	#8 OR #9	209 693

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#11	#7 AND #10	15

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 16.05.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	1 507 773
#2	'high blood pressure'/exp OR 'high blood pressure'	1 157 307
#3	#1 OR #2	1 512 061
#4	'ramipril'/exp OR 'ramipril'	18 185
#5	'indapamide'/exp OR 'indapamide'	6 954
#6	#4 AND #5	1 041
#7	#3 AND #6	851
#8	#7 AND ('observational study'/de OR 'open study'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de)	60

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 19. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 16.05.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	1 507 773
#2	'high blood pressure'/exp OR 'high blood pressure'	1 157 307
#3	#1 OR #2	1 512 061
#4	'ramipril'/exp OR 'ramipril'	18 185
#5	'indapamide'/exp OR 'indapamide'	6 954
#6	#4 AND #5	1 041
#7	#3 AND #6	851
#8	#7 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	120

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Tab. 20. Prace włączone do przeglądu — badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Badania oceniające biorównoważność i farmakokinetykę		
FARMOVS	A SINGLE CENTER, SINGLE DOSE, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, THREE-PERIOD CROSSOVER STUDY TO DETERMINE THE BIOEQUIVALENCE OF A COMBINATION CAPSULE CONTAINING RAMIPRIL/INDAPAMIDE 10 mg/2.5 mg AND MONO COMPOUND PRODUCTS CONTAINING RAMIPRIL 10 mg AND INDAPAMIDE 2.5 mg, RESPECTIVELY, IN HEALTHY MALES AND FEMALES UNDER FASTING CONDITIONS. Dane dostarczone przez wnioskodawcę.	Biorównoważność

Badania efektywności praktycznej

Tab. 21. Prace włączone do przeglądu — badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja
RWE 2022	Retrospective real-world evidence study on ramipril + indapamide combination therapy in essential hypertension patients switched from prior ramipril or indapamide monotherapy. 2022. Dane dostarczone przez wnioskodawcę.

Opracowania wtórne

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu opracowań wtórnych spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania efektywności praktycznej

Tab. 22. Prace wykluczone z przeglądu — badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
RECORD	Rajadhyaksha GC, Reddy H, Singh AK, Oomman A, Adhyapak SM. The Indian registry on current patient profiles & treatment trends in hypertension (RECORD): One year interim analysis. Indian J Med Res. 2023 Sep;158(3):244-255.	W badaniu nie uwzględniono pacjentów, którzy stosowaliby wnioskowaną interwencję.

Opracowania wtórne

Tab. 23. Prace wykluczone z przeglądu — opracowania wtórne.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Cheng 2021	Cheng YB, Xia JH, Li Y, Wang JG. Antihypertensive Treatment and Central Arterial Hemodynamics: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Physiol. 2021 Nov 24;12:762586.	W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję.
Verdecchia 2010	Verdecchia P, Gentile G, Angeli F, Mazzotta G, Mancia G, Reboldi G. Influence of blood pressure reduction on composite cardiovascular endpoints in clinical trials. J Hypertens. 2010 Jul;28(7):1356-65.	W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających założone kryteria włączenia i wykluczenia.

clinicaltrialsregister.eu

Nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 24. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach oceniających biorównoważność.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
FARMOVS	[redacted]	[redacted]

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	[redacted]	[redacted]

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	[redacted]	[redacted]

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[redacted]		

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 25. Wyjściowe dane demograficzne — badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Badanie	Grupa badana	Wiek Średnia (przedział) [lata]	Płeć: mężczyźni n (%)	BMI Średnia (przedział) [kg/m^2]	Wzrost Średnia (przedział) [cm]	Waga Średnia (przedział) [kg]	Rasa czarna n (%)	Rasa biała n (%)
FARMOVS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

BMI — wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*).

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 26. Przyczyny nieukończenia badania — badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Akronim badania / Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie farmakokinetycznej [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]		
							Wycofanie zgody	Działania niepożądane	Decyzja lekarza
FARMOVS Ramipryl/indapamid vs Ramipryl+indapamid	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 27. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej — badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Punkt końcowy	Komentarz
Punkty końcowe z zakresu oceny biorównoważności	
C_{max}	Maksymalne stężenie leku w osoczu [ng/ml]
AUC_{0-t}	Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu [ng*h/ml]
t_{max}	Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu
AUC_{0-72}	Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 h [ng*h/ml]
$AUC_{0-\infty}$	Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 z ekstrapolacją do nieskończoności [ng*h/ml]
% AUC_{ex}	Procent $AUC_{0-\infty}$ uzyskany przez ekstrapolację
λ_z	Stała szybkości eliminacji końcowej (tempo, z jakim lek jest eliminowany z organizmu w końcowej fazie eliminacji).
$t_{½}$	Okres półtrwania eliminacji końcowej (czas, po upływie którego stężenie substancji leczniczej we krwi zmniejsza się do połowy jego wartości początkowej).
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 28. Metodyka badań — badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

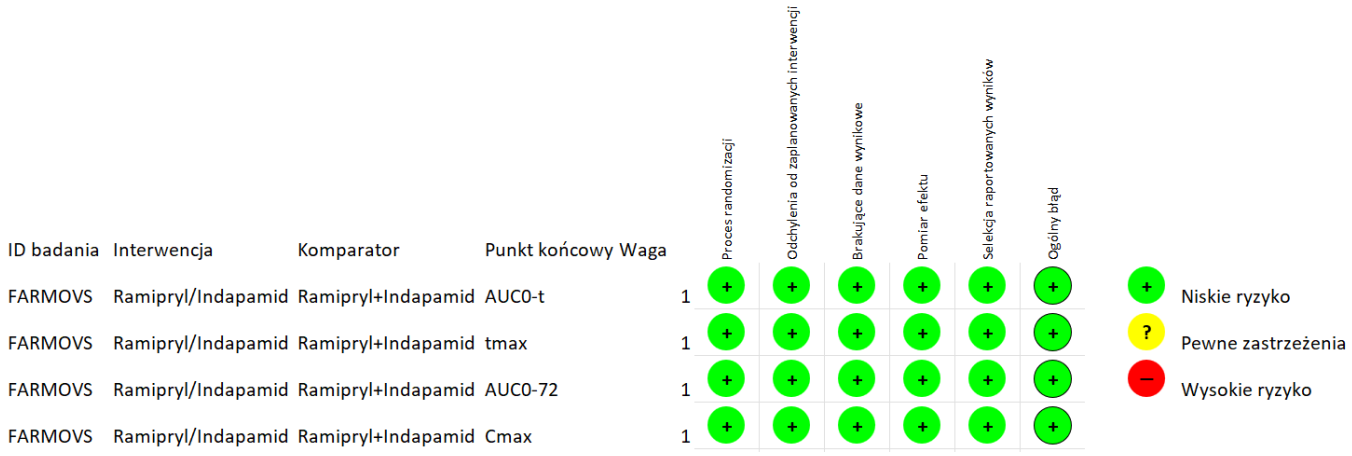
Badanie	FARMOVS
Metoda badania	[redacted]
Typ badania	[redacted]
Lokalizacja ośrodków	[redacted]
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	[redacted]
Czas obserwacji	[redacted]
Populacja	[redacted]
Porównywane interwencje	[redacted]
Szczegółowy protokół leczenia	[redacted]
Metody statystyczne	[redacted]
Uzasadnienie liczebności próby	[redacted]
Udział sponsora	[redacted]
Analiza ITT	[redacted]
Hipoteza	[redacted]

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

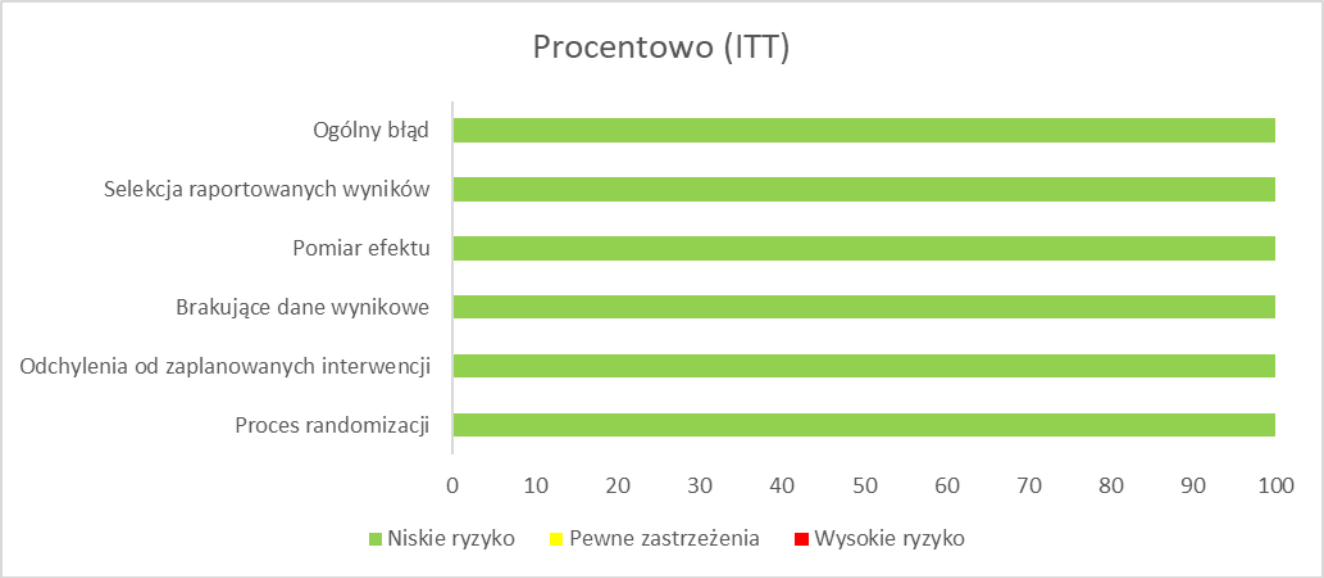
Badania z ranodmizacją

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań przedstawiono w rozdziale 3.4. W Tab. 29 podsumowano szczegółowe wyniki z zakresu przeprowadzonej oceny.

Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane.



Rys. 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.



Tab. 29. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego — badanie oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujace dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
FARMOVS						
[redacted]	**Ocena:** Niskie ryzyko **Wyjaśnienie:** [redacted]	**Ocena:** Niskie ryzyko **Wyjaśnienie:** [redacted]	**Ocena:** Niskie ryzyko **Wyjaśnienie:** [redacted]	**Ocena:** Niskie ryzyko **Wyjaśnienie:** [redacted]	**Ocena:** Niskie ryzyko **Wyjaśnienie:** [redacted]	**Ocena:** Niskie ryzyko **Wyjaśnienie:** We [redacted]
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						

[redacted]

Badania bez randomizacji

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT 2016 ocenę wiarygodności badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych należy ocenić za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Ocena badania retrospektywnego wskazuje na jego wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych.

Tab. 30. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań efektywności praktycznej.

Kategoria pytania	Pytanie	Oceniane badanie
		RWE 2022
Dobór pacjentów	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	*
	Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik	*
	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*
	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	*
Czynniki zakłócające	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	**
Ocena efektów zdrowotnych	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*
	Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	*
Suma		**9**

Legenda: Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części „Dobór pacjentów" oraz „Ocena efektów zdrowotnych". Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części „Czynniki zakłócające".

Wysoka jakość badania jest oznaczana gwiazdką dla każdego z pytań, za wyjątkiem pytań o czynniki zakłócające, za które można maksymalnie przyznać 2 gwiazdki. Brak gwiazdki oznacza niską jakość badania.

Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 31. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 32. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I — Interwencja; K — Komparator; SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE — błąd standardowy (ang. *standard error*); 95% CI — przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa połączenia Polpril Plus® (ramipryl/indapamid) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency*, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency,* MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (*European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports*, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (*Therapeutic Goods Administration*, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 20.05.2025 r.

Na wyżej wymienionych stronach nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania wnioskowanego leku Polpril Plus® (ramipryl/indapamid), ani innego preparatu stanowiącego połączenie dwóch substancji: ramipryl/indapamid w jednej tabletce.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) —diagram PRISMA. 17

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) — diagram PRISMA. 19

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) — diagram PRISMA. 21

Rys. 4. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane. 25

Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane. 59

Rys. 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – procentowo. 59

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników uzyskanych w badaniu oceniającym biorównoważność — ocena biorównoważności. 6
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. 10
Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. 12
Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. 13
Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym. 13
Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy. 22
Tab. 7. Ocena biorównoważności w badaniu FARMOVS — ramipryl. 28
Tab. 8. Ocena biorównoważności w badaniu FARMOVS – indapamid. 28
Tab. 9. Ocena biorównoważności w badaniu FARMOVS – ramiprylat. 29
Tab. 10. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu FARMOVS. 30
Tab. 11. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu FARMOVS. 31
Tab. 12. Charakterystyka i wyniki badania z zakresu efektywności praktycznej. 35
Tab. 13. Podsumowanie wyników uzyskanych w badaniach oceniających biorównoważność — ocena biorównoważności. 39
Tab. 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 16.05.2025. 45
Tab. 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 16.05.2025. 45
Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 16.05.2025. 46
Tab. 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących biorównoważności w bazie Embase 16.05.2025. 46
Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 16.05.2025. 47
Tab. 19. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 16.05.2025. 47
Tab. 20. Prace włączone do przeglądu — badania pierwotne. 48
Tab. 21. Prace włączone do przeglądu — badania efektywności praktycznej. 48
Tab. 22. Prace wykluczone z przeglądu — badania efektywności praktycznej. 49
Tab. 23. Prace wykluczone z przeglądu — opracowania wtórne. 49
Tab. 24. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach oceniających biorównoważność. 51
Tab. 25. Wyjściowe dane demograficzne — badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej. 55
Tab. 26. Przyczyny nieukończenia badania — badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej. 56

Tab. 27. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej — badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej. 57

Tab. 28. Metodyka badań — badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej..... 58

Tab. 29. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego — badanie oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej. 60

Tab. 30. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań efektywności praktycznej. 61

Tab. 31. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych..... 62

Tab. 32. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. 62

Bibliografia

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/ [Dostęp: 01.10.2020].

APD Polpril Plus Ramipryl/indapamid (Polpril Plus®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.

EMA 2010 European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency, 2010. https://www.ema.europa.eu/en/investigation-bioequivalence-scientific-guideline, dostęp online: 2025.05.21.

EMA 2016 Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-hypertension-scientific-guideline, dostęp online: 2025.05.21.

FARMOVS A SINGLE CENTER, SINGLE DOSE, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, THREE-PERIOD CROSSOVER STUDY TO DETERMINE THE BIOEQUIVALENCE OF A COMBINATION CAPSULE CONTAINING RAMIPRIL/INDAPAMIDE 10 mg/2.5 mg AND MONO COMPOUND PRODUCTS CONTAINING RAMIPRIL 10 mg AND INDAPAMIDE 2.5 mg, RESPECTIVELY, IN HEALTHY MALES AND FEMALES UNDER FASTING CONDITIONS. 2022.
Dane dostarczone przez wnioskodawcę.

RWE 2022 Retrospective real-world evidence study on ramipril + indapamide combination therapy in essential hypertension patients switched from prior ramipril or indapamide monotherapy. 2022.
Dane dostarczone przez wnioskodawcę.

Schmieder 2023 Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, Weisser B, Blettenberg J, Gillessen A, Randerath O, Mevius A, Wilke T, Böhm M. Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients With Use of Single-Pill Combinations: Results From the START-Study. Hypertension. 2023 May;80(5):1127-1135. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36987918; PMCID: PMC10112936.

Wilke 2022 Wilke T, Weisser B, Predel HG, Schmieder R, Wassmann S, Gillessen A, Blettenberg J, Maywald U, Randerath O, Mueller S, Böhm M. Effects of Single Pill Combinations Compared to Identical Multi Pill Therapy on Outcomes in Hypertension, Dyslipidemia and Secondary Cardiovascular Prevention: The START-Study. Integr Blood Press Control. 2022 Feb 27;15:11-21. doi: 10.2147/IBPC.S336324. PMID: 35250308; PMCID: PMC8893154.