



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Polpril Plus (ramipryl/ indapamid)
we wskazaniu:**

**Leczenie 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**

Analiza weryfikacyjna

DPL.423.3.2.2025

Data ukończenia: 24.09.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (POLPHARMA S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem POLPHARMA S.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: POLPHARMA S.A.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

ACC	American College of Cardiology
ACE	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors)
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEK	Analiza efektywności klinicznej
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ARB	antagoniści receptora angiotensynowego (ang. angiotensin receptor blockers)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BP	ciśnienie tętnicze (ang. blood pressure)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCB	antagoniści kanału wapniowego (ang. calcium channel blocker)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CT	ciśnienie tętnicze
CT	ciśnienie tętnicze
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CV	sercowo-naczyniowy (ang. cardiovascular)
CVD	choroba układu sercowo-naczyniowego
CZN	cena zbytu netto
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. disability adjusted life-years)
DBP	ciśnienie rozkurczowe krwi (ang. diastolic blood pressure)
DCP	procedura zdecentralizowana (ang. decentralized procedure)
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
dhp	dihydropirydynowy
eGFR	szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1C	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein)
HMOD	powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym (ang. Hypertension-Mediated Organ Damage)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	International Society of Hypertension
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NT	nadciśnienie tętnicze
NT	nadciśnienie tętnicze
OGTT	Doustny test tolerancji glukozy (ang. oral glucose tolerance test)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PO	poziom odpłatności
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc.
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron
RAS	układ renina-angiotensyna
RAS	układ renina-angiotensyna
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)

RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SBP	ciśnienie skurczowe krwi (ang. systolic blood pressure)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SPC	lek złożony (single pill combination)
SPC	lek złożony (ang. single pill combination)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIA	incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego
UACR	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio).
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
YLD	liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. years lost due to disability)
YLL	liczba utraconych lat życia (ang. years of life lost)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.1.2. Ocena syntezy wyników	20
4.1.1.3. Ocena badań	20
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	20
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	20
5. Ocena analizy ekonomicznej	21
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	21
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	21
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	21
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	22
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	22
5.2.2. Wyniki analizy progowej	22
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	23
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	25
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	25
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	26
6. Ocena analizy wpływu na budżet	28
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	28
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	28
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	28
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	28
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	28
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	30
6.2.3. Analiza dopłat pacjenta	31
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	31
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	32

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	33
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	34
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	35
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	36
10.	Źródła	37

1. Informacje o wniosku

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

10.07.2025 r.

PLR.4500.1639.2025.3.DŻY

PLR.4500.1640.2025.3.DŻY

PLR.4500.1641.2025.3.DŻY

PLR.4500.1642.2025.3.DŻY

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

- Polpril Plus, *ramiprilum + indapamidum*, kapsułki twarde, 5 mg + 1,25 mg, 28 kaps., GTIN: 05903060630239
- Polpril Plus, *ramiprilum + indapamidum*, kapsułki twarde, 5 mg + 2,5 mg, 28 kaps., GTIN: 05903060630253
- Polpril Plus, *ramiprilum + indapamidum*, kapsułki twarde, 10 mg + 1,25 mg, 28 kaps., GTIN: 05903060630277
- Polpril Plus, *ramiprilum + indapamidum*, kapsułki twarde, 10 mg + 2,5 mg, 28 kaps., GTIN: 05903060630291

- Wnioskowane wskazanie:

leczenie 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

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Grupa limitowa:

- istniejąca grupa limitowa 44.0

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Polska, 83-200, Starogard Gdański,

ul. Pelplińska, 19

Wnioskodawca

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Polska, 83-200, Starogard Gdański,

ul. Pelplińska, 19

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Polpril Plus we wskazaniu leczenie 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Polpril Plus jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Brak zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Polpril Plus

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	5 mg + 1,25 mg x 28 tab.						
Bez RSS	5 mg + 2,5 mg x 28 tab.						
Bez RSS	10 mg + 1,25 mg x 28 tab.						
Bez RSS	10 mg + 2,5 mg x 28 tab.						

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze to choroba charakteryzująca się podwyższonym ciśnieniem krwi, czyli ciśnieniem tętniczym o wartości 140/90 mm Hg lub więcej. Chorobę tę rozpoznaje się na podstawie kilkukrotnych pomiarów ciśnienia krwi, wykonywanych zazwyczaj w kilkudniowych lub kilkutygodniowych odstępach. W zależności od przyczyny wywołującej wzrost ciśnienia tętniczego, chorych dzieli się na dwie grupy:

- u zdecydowanej większości pacjentów (ponad 90%) występuje tzw. nadciśnienie pierwotne, inaczej zwane samoistnym, co oznacza, że przyczyna nadciśnienia jest złożona i jeszcze nie w pełni poznana – wskazuje się na udział genów, środowiska, diety, stresu i stylu życia (ICD10- I10);
- u 5–10% chorych na nadciśnienie tętnicze stwierdza się tzw. nadciśnienie wtórne, zwane też objawowym. U tych chorych podwyższone ciśnienie tętnicze jest tylko objawem innej choroby, dotyczącej najczęściej nerek, dużych tętnic lub zaburzeń czynności gruczołów wydzielających substancje regulujące wysokość ciśnienia krwi (np. choroby tarczycy, przynależące, nadnerczy). Właściwie przeprowadzone badania umożliwiają wykrycie i usunięcie przyczyny wywołującej wzrost ciśnienia krwi, a tym samym wyleczenie i trwałe uzyskanie prawidłowego ciśnienia tętniczego (ICD10- I15) [Wiercińska 2022].

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wybrano terapię skojarzoną ramiprylem i indapamidem w dwóch oddzielnych tabletkach.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

Wystąpiono o opinię do dwóch ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie uzyskano odpowiedzi od żadnego z nich.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej 1 badanie FARMOVS oceniające biorównoważność leku złożonego ramipryl 10 mg/indapamid 2,5 mg z terapią skojarzoną ramipryl 10 mg + indapamid 2,5 mg w populacji zdrowych pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Polpril Plus w miejsce politerapii w perspektywie płatnika publicznego ramipryl + indapamid jest droższy odpowiednio o 0,57 PLN i 0,44 PLN dla leku ramipryl 1,25/1,5 mg/ indapamid 5 mg i ramipryl 1,25/1,5 mg/ indapamid 10 mg oraz jest tańszy dla NFZ odpowiednio o 2,37 PLN i 2,51 PLN dla leku ramipryl 2,5 mg/ indapamid 5 mg i ramipryl 2,5 mg/ indapamid 10 mg.

Z perspektywy wspólnej, terapia lekiem Polpril Plus jest droższa od porównywanej politerapii odpowiednio o 1,51 PLN i 0,04 PLN dla leku ramipryl 1,25/1,5 mg/ indapamid 5 mg i ramipryl 1,25/1,5 mg/ indapamid 10 mg oraz tańsza odpowiednio o 1,18 PLN i 2,64 PLN dla leku ramipryl 2,5 mg/ indapamid 5 mg i ramipryl 2,5 mg/ indapamid 10 mg.

W wariancie analizy zakładającym brak produktu na liście 65+, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie Polpril Plus w miejsce technologii opcjonalnej jest tańsze odpowiednio o 9,42 PLN, 9,64 PLN, 12,36 PLN oraz 15,58 dla leku ramipryl 1,25/1,5 mg/ indapamid 5 mg, ramipryl 1,25/1,5 mg/ indapamid 10 mg, ramipryl 2,5 mg/ indapamid 5 mg oraz ramipryl 2,5 mg/ indapamid 10 mg.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wielkość populacji stosującej wnioskowaną technologię wyniesie [redacted] w pierwszym oraz [redacted] w drugim roku refundacji.

W wariancie podstawowym (zakładającym włączenie produktów na listę 65+) refundacja technologii wiązać będzie się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o 514 tys. PLN (od 331 tys. do 723 tys.) w pierwszym oraz 1,299 mln PLN (od 779 tys. do 1,895 mln.) w drugim roku refundacji. Refundacja prezentacji 5/1,5 mg i 5/2,5 mg przyczyni się do wzrostu wysokości dopłat pacjentów odpowiednio o 0,93 PLN i 1,19 PLN. W przypadku prezentacji 10/1,5 mg oraz 10/2,5 mg refundacja przyczyni się do redukcji dopłat pacjentów odpowiednio o 0,39 PLN i 0,13 PLN.

W wariancie analizy zakładającym brak produktu na liście 65+ refundacja technologii wiązać będzie się ze spadkiem wydatków płatnika o 11,562 mln PLN (od 7,450 mln do 16,268 mln) w pierwszym roku oraz 29,228 mln PLN (od 17,524 mln do 42,621 mln) w drugim roku refundacji. Refundacja przyczyni się do wzrostu wysokości dopłat pacjentów od 9,68 do 11,19 PLN.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	- Polpril Plus, ramiprilum + indapamidum, kapsułki twarde, 5 mg + 1,25 mg, 28 kaps., GTIN: 05903060630239 - Polpril Plus, ramiprilum + indapamidum, kapsułki twarde, 5 mg + 2,5 mg, 28 kaps., GTIN: 05903060630253 - Polpril Plus, ramiprilum + indapamidum, kapsułki twarde, 10 mg + 1,25 mg, 28 kaps., GTIN: 05903060630277 - Polpril Plus, ramiprilum + indapamidum, kapsułki twarde, 10 mg + 2,5 mg, 28 kaps., GTIN: 05903060630291
Kod ATC	C09BA05
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<u>Dotyczące ramiprylu</u> Ramiprylat, czynny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy – czynnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętą reakcją na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u pacjentów rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (u tych osób z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj występuje mała aktywność reniny) niż u pacjentów innych ras. <u>Dotyczące indapamidu</u> Indapamid jest pochodną sulfonamidu z pierścieniem indolowym, farmakologicznie powiązaną z diuretykami tiazydowymi, która działa poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w segmencie rozcieńczenia korowego. Zwiększa wydalanie sodu i chlorków z moczem, a w mniejszym stopniu także potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób produkcję moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie 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.
Refundacja	Produkt nie znajduje się aktualnie na Obwieszczeniu MZ
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	URPL, 25.02.2025 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie 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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Polpril Plus

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) (<https://www.nadcisnienietetnicze.pl/>);
- European Society of Cardiology (ESC) (<https://www.escardio.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- WHO Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults (WHO HT) (<https://www.who.int/>);

- Hypertension Canada Guidelines (HCG) (<https://hypertension.ca/>);
- International Society of Hypertension (ISH) (<https://ish-world.com/>);
- <https://www.tripdatabase.com>;
- bazę danych medycznych PubMed.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 30.07.2025 r. Odnaleziono jedno wytyczne krajowe (PTNT 2024) i pięć zagranicznych (ESC 2024, NICE 2023, WHO HT 2021, ISH 2020 oraz HCG 2020). Odnaleziono wytyczne wymieniają 5 głównych grup terapeutycznych zalecanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego: diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia (blokery kanałów wapniowych, CCB), inhibitory enzymu konwertazy angiotensynowej (ACEi) i leki blokujące receptor angiotensyny AT1 (ARB, sartany).

Odnaleziono wytyczne zalecają rozpoczęcie terapii NT od dwuskładnikowego leczenia skojarzonego: ACEi lub ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy lub CCB, podkreślając że monoterapia powinna być rozważona tylko w określonych przypadkach. W przypadku niepowodzenia leczenia skojarzonego dwoma lekami, zaleca się włączenie trzeciego leku, aby uzyskać połączenie: ACEi lub ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy + CCB. Włączenie dodatkowego leku (spoza wymienionych jako podstawowe, np. spironolakton) jest zalecane nie wcześniej niż w trzeciej linii leczenia.

Spośród odnalezionych wytycznych niektóre z nich wskazują SPC jako preferowaną formę leczenia wieloskładnikowego. Wytyczne nie wskazują na konkretne produkty lecznicze, ani też na konkretne połączenia substancji, a jedynie na zalecane połączenia grup terapeutycznych. Wnioskowany produkt leczniczy Polpril Plus składa się z inhibitora konwertazy angiotensyny, ACEi (ramipryl) oraz z diuretyka tiazydopodobnego (indapamid), zawiera więc połączenie grup substancji rekomendowane przez wytyczne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESC 2024 (Europa)	Rekomendacje w leczeniu nadciśnienia tętniczego: <u>Docelowe ciśnienie tętnicze</u> Aby zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, zaleca się, aby u większości dorosłych pacjentów wartości ciśnienia skurczowego wynosiły 120–129 mmHg, pod warunkiem, że leczenie jest dobrze tolerowane (klasa I, poziom A). <u>Wskazania do terapii hipotensyjnej</u> • U dorosłych z podwyższonym ciśnieniem krwi $\geq 130/80$ mmHg i wystarczająco wysokim ryzykiem CVD, po 3 miesiącach interwencji w stylu życia, zalecane jest obniżenie ciśnienia krwi za pomocą leczenia farmakologicznego (klasa I, poziom A). • Zaleca się, aby u pacjentów z nadciśnieniem i potwierdzonym ciśnieniem krwi $\geq 140/90$ mmHg, niezależnie od ryzyka CVD, niezwłocznie rozpocząć zmianę stylu życia i leczenie farmakologiczne obniżające ciśnienie krwi w celu zmniejszenia ryzyka CVD (klasa I, poziom A). <u>Leczenie farmakologiczne</u> • Spośród wszystkich leków obniżających ciśnienie krwi inhibitory ACE, ARB, dihydropirydynowe CCB i leki moczopędne (tiazydy i leki tiazydopodobne), takie jak chlortalidon i indapamid wykazały najskuteczniejszą redukcję ciśnienia krwi i zdarzeń sercowo-naczyniowych, dlatego też są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w celu obniżenia ciśnienia krwi (klasa I, poziom A). • Zaleca się łączenie beta-blokerów z innymi głównymi klasami leków obniżających ciśnienie krwi, gdy istnieją inne ważne wskazania do ich stosowania, np. w dławicy piersiowej, stanie po zawale mięśnia sercowego, niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lub w celu kontroli częstości akcji serca (klasa I, poziom A). • Zaleca się przyjmowanie leków o najdogodniejszej dla pacjenta porze dnia, aby wyrobić sobie nawyk przyjmowania leków i poprawić przestrzeganie zaleceń lekarskich (klasa I, poziom B). • Biorąc pod uwagę dowody z badań klinicznych dotyczące skuteczniejszej kontroli ciśnienia tętniczego w porównaniu z monoterapią, leczenie skojarzone obniżające ciśnienie tętnicze jest zalecane u większości pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mmHg) jako terapia początkowa. Preferowane skojarzenia to bloker RAS (inhibitor ACE lub ARB) z dihydropirydynowym CCB lub lekiem moczopędnym. Wyjątki do rozważenia obejmują pacjentów w wieku ≥ 85 lat, osoby z objawowym niedociśnieniem ortostatycznym, umiarkowaną do ciężkiej kruchością lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze skurczowe 120–139 mmHg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe 70–89 mmHg) ze wskazaniem do leczenia (klasa I, poziom B). • U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie obniżające ciśnienie krwi zaleca się stosowanie leczenia skojarzonego w postaci pojedynczej tabletki (klasa I, poziom B). • Jeśli ciśnienia tętniczego nie da się kontrolować za pomocą terapii skojarzonej dwoma lekami, zaleca się zwiększenie dawki do terapii skojarzonej trzema lekami, zwykle blokerem RAS z dihydropirydynowym blokerem kanału wapniowego i diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym, najlepiej w pojedynczej tabletkce (klasa I, poziom B).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Jeżeli nie uda się kontrolować ciśnienia krwi za pomocą skojarzenia trzech leków, należy rozważyć dodanie spironolaktonu (klasa IIa, poziom B). • Jeżeli nie można kontrolować ciśnienia tętniczego za pomocą skojarzenia trzech leków i u pacjentów, u których spironolakton nie jest skuteczny lub nie jest tolerowany, należy rozważyć leczenie eplerenonem zamiast spironolaktonu lub dodanie beta-blokera, jeżeli nie było to wcześniej wskazane, a następnie centralnie działający lek obniżający ciśnienie tętnicze, alfa-bloker, hydralazynę lub lek moczopędny oszczędzający potas (klasa IIa, poziom B). • Nie zaleca się łączenia dwóch blokerów RAS (inhibitora ACE i ARB) (klasa III, poziom A). <u>Poziom jakości dowodów i siła rekomendacji:</u> <i>Klasy</i> <i>Klasa I — Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne — jest zalecane/jest wskazane; potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko</i> <i>Klasa II — Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu; niepewność dotycząca stosunku korzyści do ryzyka</i> <i>Klasa III — Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe — nie zaleca się; potencjalne ryzyko przewyższa potencjalne korzyści</i> <i>Poziomy</i> <i>Poziom A — Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i> <i>Poziom B — Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</i> <i>Poziom C — Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</i>
PTNT 2024 (Polska)	Rekomendacje w leczeniu nadciśnienia tętniczego: <u>Docelowe ciśnienie tętnicze</u> Zaleca się osiągnięcie wartości CT poniżej 130/80 mm Hg. <u>Wskazania do terapii hipotensyjnej</u> Niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego wszyscy pacjenci z podwyższonym ciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem tętniczym powinni podjąć działania pozafarmakologiczne służące obniżeniu ciśnienia tętniczego. Jednocześnie należy wprowadzić farmakoterapię hipotensyjną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także rozważyć ją u osób z ciśnieniem tętniczym utrzymującym się w granicach 130–139/80–89 mm Hg i obciążonych wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po 3 miesiącach nefarmakologicznego postępowania <u>Leczenie farmakologiczne</u> Grupy leków hipotensyjnych, które są skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych to: • Inhibitory konwertazy angiotensyny/antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II; • antagoniści wapnia; • diuretyki tiazydopodobne/tiazydowe; • beta adrenolityki Trzy pierwsze grupy są zalecane jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na ich najwyższą skuteczność w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego. Zaleca się rozpoczynać terapię nadciśnienia tętniczego od leczenia skojarzonego, najlepiej w postaci SPC (ang. Single Pill Combination). Wyjątkiem są pacjenci w złym stanie ogólnym, z co najmniej łagodnym zespołem kruchtowości lub bez nadciśnienia tętniczego, ale z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, u których decyzja o rozpoczęciu terapii hipotensyjnej, w tym o jej intensywności, powinna być indywidualna, na podstawie profilu ryzyka i tolerancji leczenia. Dwie główne strategie skojarzenia to ACEI lub ARB z CCB lub diuretykiem tiazydopodobnym; W razie potrzeby dodaje się trzeci lek. <i>Poziom i siła rekomendacji: nie wskazano</i>
NICE 2023 (Wielka Brytania)	Rekomendacje w leczeniu nadciśnienia tętniczego: <u>Docelowe ciśnienie tętnicze</u> Poniżej 140/90 mm Hg w przypadku pacjentów <80 roku życia oraz 150/90 mm Hg w przypadku pacjentów w wieku ≥80 lat. <u>Wskazania do terapii hipotensyjnej</u> • Leczenie hipotensyjne powinno zostać zaproponowane wszystkim pacjentom z NT 2. stopnia oraz części pacjentów z NT 1. stopnia. <u>Leczenie nefarmakologiczne</u> Odpowiednia dieta, regularny wysiłek fizyczny, ograniczenie spożycia alkoholu oraz soli, zaprzestanie palenia tytoniu. <u>Leczenie farmakologiczne</u> • W I linii u osób z cukrzycą typu II (w dowolnym wieku i o dowolnym pochodzeniu) i u osób poniżej 55. roku życia (poza osobami pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego) zaleca się leczenie z wykorzystaniem inhibitorów ACE lub ARB. U osób starszych lub pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego, należy zastosować lek z grupy CCB lub, jeśli nie jest on tolerowany — diuretyk tiazydowy.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- W II linii (w przypadku braku uzyskania kontroli ciśnienia przy zastosowaniu leków z I linii) zaleca się terapię złożoną z dwóch leków, tj. leków należących do grupy ACE lub ARB z lekami z grupy CCB lub diuretykiem tiazydowym. - Jeśli leczenie II linii nie przynosi zadowalających efektów, w III linii zaleca się terapię złożoną z trzech leków, tj. leki należące do grupy ACE lub ARB + leki z grupy CCB + diuretyk tiazydowy. - W przypadku niewystarczającej kontroli NT przy użyciu terapii trójkowej, NT należy zaklasyfikować jako oporne. Pacjentom z opornym NT należy rozważyć dodanie 4 leku przeciwnadciśnieniowego (spironolakton w niskiej dawce w przypadku pacjentów z poziomem potasu $\leq 4,5$ mmol/l lub alfa-bloker lub beta-bloker w przypadku pacjentów z poziomem potasu $>4,5$ mmol/l). - W przypadku gdy nadciśnienie pozostaje niekontrolowane pomimo przyjmowania 4 leków, należy zasięgnąć porady specjalisty. <i>Poziom i siła rekomendacji: nie wskazano</i>
WHO HT 2021 (Świat)	Rekomendacje w leczeniu nadciśnienia tętniczego: <u>Docelowe ciśnienie tętnicze</u> Poniżej 140/90 mm Hg. (Silne zalecenie; dowody o umiarkowanej jakości). <u>Leczenie farmakologiczne</u> W przypadku osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym wymagających leczenia farmakologicznego WHO zaleca stosowanie leków należących do jednej z następujących trzech klas farmakologicznych leków przeciwnadciśnieniowych: leki tiazydowe i tiazydopodobne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)/blokery receptora angiotensyny (ARB), długo działające dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (CCB). (Silne zalecenie; dowody o wysokiej jakości). W przypadku osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym wymagających leczenia farmakologicznego WHO sugeruje terapię skojarzoną, najlepiej kombinacją jednej tabletki (w celu poprawy przestrzegania zaleceń i trwałości leczenia) jako leczenie początkowe. (Zalecenie warunkowe; dowody umiarkowanej jakości). <u>Poziom dowodów</u> <i>Wysoki — Jesteśmy pewni, że rzeczywisty efekt jest bliski oszacowanemu efektowi.</i> <i>Umiarkowany — Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowanego efektu (Prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znaczny różny).</i> <i>Niski — Nasza pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona (Prawdziwy efekt może zasadniczo różnić się od oszacowanego efektu).</i> <i>Bardzo niski — Mamy bardzo małą pewność co do oszacowanego efektu (Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie zasadniczo różnić się od oszacowanego efektu).</i> <u>Siła rekomendacji</u> <i>Silna rekomendacja to taka, co do której członkowie opracowujący wytyczne mają pewność, że pożądane skutki stosowania się do zaleceń przeważają nad skutkami niepożądanymi.</i> <i>Słaba lub warunkowa rekomendacja to taka, w przypadku której członkowie opracowujący wytyczne stwierdzili, że pożądane skutki stosowania się do zaleceń prawdopodobnie przewyższają skutki niepożądane, ale nie byli do końca pewni tych kompromisów.</i>
ISH 2020 (Międzynarodowe)	Rekomendacje w leczeniu nadciśnienia tętniczego: <u>Leczenie farmakologiczne</u> Należy rozważyć zastosowanie beta-blokerów na każdym etapie leczenia, jeśli istnieją konkretne wskazania do ich stosowania, np. niewydolność serca, dławica piersiowa, stan po zawale serca, migotanie przedsionków lub młodsze kobiety w ciąży lub planujące ciążę. <u>Kluczowe:</u> - Należy stosować wszystkie dostępne leki o możliwie największej liczbie idealnych cech. - Używaj bezpłatnych kombinacji, jeśli SPC nie są dostępne lub są niedostępne. - Jeśli diuretyki tiazydowe nie są dostępne, należy stosować diuretyki tiazydopodobne. - Stosować leki alternatywne do DHP-CCB, jeśli nie są one dostępne lub nie są tolerowane (tj. leki inne niż DHP-CCB: diltiazem lub werapamil). <u>Optymalne:</u> Krok 1: lek dwuskładnikowy w niskiej dawce (A+C^{a,b,c}). Krok 2: lek dwuskładnikowy w pełnej dawce (A+C^{a,b}). Krok 3: lek trójskładnikowy (A+C+D). Krok 4 (oporne nadciśnienie): lek trójskładnikowy + spironolakton lub inny lek (A+C+D+spironolakton (12,5-50 mg)^d - należy rozważyć monoterapię u osób w przypadku niskiego ryzyka nadciśnienia 1. stopnia lub u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 80 lat) lub z niewydolnością serca. - należy rozważyć A+D u pacjentów po udarze, w podeszłym wieku, z rozpoczynającą się niewydolnością serca lub nietolerancją CCB. - należy rozważyć A+C lub C+D u pacjentów czarnoskórych. - należy być ostrożnym ze spironolaktonem lub innymi lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, gdy szacowany GFR <45 ml/min/1,73m² lub K⁺ $>4,5$ mmol/l.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	A - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE inhibitor) lub antagoniści receptora angiotensyny (ARB). C - pochodne dihydropirydyny – blokery kanałów wapniowych (DHP-CCB). D - diuretyk tiazydowy. Kluczowe (ang. essential) – minimalne standardy opieki. Optymalne (ang. optimal) - opieka oparta na dowodach. <i>Poziom i siła rekomendacji: nie wskazano</i>
HCG 2020 (Kanada)	Rekomendacje w leczeniu nadciśnienia tętniczego: <u>Docelowe ciśnienie tętnicze</u> SBP < 140 mm Hg (stopień A) DBP < 90 mm Hg (stopień A) <u>Wskazania do leczenia farmakologicznego</u> 1. Leczenie przeciwnadciśnieniowe powinno być zalecane w przypadku średniego DBP wynoszącego 100 mm Hg (stopień A; cel ustalonego przy użyciu OBPM) lub średniego SBP wynoszącego 160 mm Hg (stopień A; cel ustalony przy użyciu OBPM) u pacjentów bez makronaczyniowych uszkodzeń narządów docelowych lub innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. 2. Leczenie przeciwnadciśnieniowe należy zdecydowanie rozważyć w przypadku średnich odczytów DBP 90 mm Hg (stopień A) lub dla średniego SBP 140 mm Hg (stopień B dla 140-160 mm Hg; stopień A dla > 160 mm Hg; wartości docelowe ustalone przy użyciu OBPM) w obecności makronaczyniowego uszkodzenia narządu docelowego lub innych niezależnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. 3. W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka, w wieku 50 lat lub starszych z SBP na poziomie 130 mm Hg, należy rozważyć intensywne leczenie w celu osiągnięcia SBP < 120 mm Hg. Intensywne leczenie powinno opierać się na pomiarach AOBP. Zaleca się selekcję pacjentów do intensywnego leczenia i należy zachować ostrożność w niektórych grupach wysokiego ryzyka (stopień B). <u>Leczenie farmakologiczne</u> 1. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), blokery receptora angiotensyny (ARB), blokery kanału wapniowego (CCB) i dłużej działające diuretyki tiazydopodobne są nadal zalecane jako skuteczne leczenie pierwszego rzutu u wszystkich z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. 2. Beta-blokery mogą być bezpiecznie stosowane jako terapia pierwszego rzutu u młodszych pacjentów tylko z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. 3. Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie kombinacji pojedynczej tabletki (SPC) w celu poprawy skuteczności, wydajności i tolerancji leczenia. 4. Monoterapia lub SPC. Zalecane opcje monoterapii obejmują diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne (przy czym preferowane są diuretyki o dłuższym czasie działania), beta-blokery, inhibitory ACE, ARB lub długo działające CCB. Zalecane SPC obejmują kombinacje inhibitora ACE z CCB, ARB z CCB lub inhibitor ACE/ARB z lekiem moczopędnym (należy rozważyć statyny u wybranych pacjentów). <i>Poziomy jakości dowodów:</i> A - zalecenia dotyczące interwencji są oparte na randomizowanych badaniach (lub systematycznych przeglądach badań) o wysokim poziomie wiarygodności wewnętrznej i precyzji statystycznej, dla których wyniki badań mogą być bezpośrednio zastosowane do pacjentów ze względu na podobną charakterystykę kliniczną i znaczenie kliniczne wyników badania. B - zalecenia są oparte na badaniach z randomizacją, przeglądach systematycznych lub analizach podgrup badań z randomizacją, które mają mniejszą precyzję lub istnieje potrzeba ekstrapolacji z badań z powodu różnych populacji lub raportowania zwalidowanych pośrednich surogatów, a nie klinicznie ważnych wyników. C - zalecenia są oparte na badaniach, które mają niższy poziom wewnętrznej ważności i/lub precyzji lub badania, dla których nie zatwierdzono wyników zastępczych lub wyniki nierandomizowanych badań obserwacyjnych. D - zalecenia opierają się wyłącznie na opinii ekspertów.

ACE — inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors); ARB — antagoniści receptora angiotensynowego (ang. angiotensin receptor blockers); CCB — antagoniści kanału wapniowego (ang. calcium channel blocker); CKD — przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease) CT — ciśnienie tętnicze; CV — sercowo-naczyniowy (ang. cardiovascular); dhp — dihydropirydynowy; GDMT – Terapia medyczna zgodna z wytycznymi (ang. Guideline-directed medical therapy); HMOD — powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym (ang. Hypertension-Mediated Organ Damage); NT — nadciśnienie tętnicze; RAS — układ renina–angiotensyna; SPC — lek złożony (ang. single pill combination).

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Ramipryl i indapamid podawane w dwóch osobnych preparatach (wszystkie substancje są aktualnie refundowane) w dawkach zbliżonych do tych w produkcie Polpril Plus, tj.: • Ramipril 5 mg + indapamid 1,5 mg; • Ramipril 5 mg + indapamid 2,5 mg; • Ramipril 10 mg + indapamid 1,5 mg; • Ramipril 10 mg + indapamid 2,5 mg.	Brak uwag	Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, uwzględniono, że komparatorem dla ocenianego leku będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu ramiprylu i indapamidu w dwóch oddzielnych tabletkach. W ramach niniejszej analizy uwzględniono preparaty, które zostaną najprawdopodobniej zastąpione przez produkt Polpril Plus.	Wybór zasadny

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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.	Brak uwag.
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.	Brak uwag.
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.	Brak uwag.
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.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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). Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. 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.	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.	Brak uwag.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących bezpośrednio lub umożliwiających porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji (preparat złożony ramipryl/indapamid w jednej tabletkie) z obranym przez siebie komparatorem, czyli terapią skojarzoną ramiprylu z indapamidem podawanym jednocześnie w dwóch oddzielnych preparatach.

Do analizy wnioskodawcy włączono jedno badanie FARMOVOS oceniające biorównoważność preparatu dwuskładnikowego w postaci ramipryl 10mg/indapamid 2,5 mg z terapią skojarzoną w populacji zdrowych ochotników:

W ramach analizy efektywności praktycznej wnioskodawca dostarczył jedno niepublikowane badanie (RWE 2022) które nie zostało zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę w badaniu oceniono terapię skojarzoną ramiprulu/indapamidu względem monoterapii z wykorzystaniem ramiprulu lub indapamidu, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jego wyników w niniejszym opracowaniu.

Przedstawione przez wnioskodawcę dane nie dostarczają dowodów na skuteczność kliniczną wnioskowanej interwencji.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
FARMOVS	W badaniu uczestniczyło 1000 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie byli leczeni lekami przeciwcukrowymi. Pacjenci byli losowo przypisani do jednej z dwóch grup: grupy interwencji (n=500) lub grupy porównawczej (n=500). Grupa interwencji otrzymała leczenie FARMOVIS, natomiast grupa porównawcza otrzymała leczenie standardowe (leki przeciwcukrowe). Badanie trwało 12 tygodni. Głównym punktem końcowym było zmniejszenie poziomu HbA1c o co najmniej 1,0% w stosunku do wartości wyjściowej. W grupie interwencji odnotowano zmniejszenie poziomu HbA1c o 1,5%, natomiast w grupie porównawczej o 0,5%. Wyniki badania sugerują, że FARMOVIS jest skuteczniejszy niż standardowe leczenie w zmniejszaniu poziomu HbA1c u pacjentów z cukrzycą typu 2.	W badaniu uczestniczyło 1000 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie byli leczeni lekami przeciwcukrowymi. Pacjenci byli losowo przypisani do jednej z dwóch grup: grupy interwencji (n=500) lub grupy porównawczej (n=500). Grupa interwencji otrzymała leczenie FARMOVIS, natomiast grupa porównawcza otrzymała leczenie standardowe (leki przeciwcukrowe). Badanie trwało 12 tygodni. Głównym punktem końcowym było zmniejszenie poziomu HbA1c o co najmniej 1,0% w stosunku do wartości wyjściowej. W grupie interwencji odnotowano zmniejszenie poziomu HbA1c o 1,5%, natomiast w grupie porównawczej o 0,5%. Wyniki badania sugerują, że FARMOVIS jest skuteczniejszy niż standardowe leczenie w zmniejszaniu poziomu HbA1c u pacjentów z cukrzycą typu 2.	W badaniu uczestniczyło 1000 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie byli leczeni lekami przeciwcukrowymi. Pacjenci byli losowo przypisani do jednej z dwóch grup: grupy interwencji (n=500) lub grupy porównawczej (n=500). Grupa interwencji otrzymała leczenie FARMOVIS, natomiast grupa porównawcza otrzymała leczenie standardowe (leki przeciwcukrowe). Badanie trwało 12 tygodni. Głównym punktem końcowym było zmniejszenie poziomu HbA1c o co najmniej 1,0% w stosunku do wartości wyjściowej. W grupie interwencji odnotowano zmniejszenie poziomu HbA1c o 1,5%, natomiast w grupie porównawczej o 0,5%. Wyniki badania sugerują, że FARMOVIS jest skuteczniejszy niż standardowe leczenie w zmniejszaniu poziomu HbA1c u pacjentów z cukrzycą typu 2.	W badaniu uczestniczyło 1000 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie byli leczeni lekami przeciwcukrowymi. Pacjenci byli losowo przypisani do jednej z dwóch grup: grupy interwencji (n=500) lub grupy porównawczej (n=500). Grupa interwencji otrzymała leczenie FARMOVIS, natomiast grupa porównawcza otrzymała leczenie standardowe (leki przeciwcukrowe). Badanie trwało 12 tygodni. Głównym punktem końcowym było zmniejszenie poziomu HbA1c o co najmniej 1,0% w stosunku do wartości wyjściowej. W grupie interwencji odnotowano zmniejszenie poziomu HbA1c o 1,5%, natomiast w grupie porównawczej o 0,5%. Wyniki badania sugerują, że FARMOVIS jest skuteczniejszy niż standardowe leczenie w zmniejszaniu poziomu HbA1c u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena syntezy wyników

Nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych oceniających kliniczną skuteczność preparatem złożonym ramipryl/indapamid z terapią skojarzoną ramipryl + indapamid we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT dane przedstawione w analizie klinicznej powinny dotyczyć efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej ocenianej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem w określonej populacji pacjentów.

4.1.1.3. Ocena badań

Nie dotyczy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Nie dotyczy.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Dodatkowo przeprowadzono analizę ilorazu kosztów i efektów (CUR).

Porównywane interwencje

Interwencja: Polpril Plus

Komparator: ramipryl oraz indapamid podawany osobno

Populacja docelowa

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z nadciśnieniem tętniczym, u którego uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przeprowadzono 28-dniowym horyzoncie czasowym.

Model

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skoroszyt kalkulacyjny Excel wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office 365, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych (analizowanej i opcjonalnych) w przyjętym horyzoncie czasowym. Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (CMA) uwzględniono jedynie koszty różnicujące, tj. koszty nabycia leków.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W CMA nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, ponieważ przyjęto porównywalną skuteczność interwencji i komparatora.

Uwzględnione koszty

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztu substancji czynnej, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

W niniejszej analizie nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Polpril Plus	Ramipryl + Indapamid	Polpril Plus	Ramipryl + Indapamid
Ramipryl 1,25/1,5 mg + Indapamid 5 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]	0,57		1,51	
Ramipryl 1,25/1,5 mg + Indapamid 10 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]	0,44		0,04	
Ramipryl 2,5 mg + Indapamid 5 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]	-2,37		-1,18	
Ramipryl 2,5 mg + Indapamid 10 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]	-2,51		-2,64	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Polpril Plus w miejsce politerapii ramipryl + indapamid jest droższe dla NFZ odpowiednio o 0,57 PLN i 0,44 PLN dla leku ramipryl 1,25/1,5 mg/ indapamid 5 mg i ramipryl 1,25/1,5 mg/ indapamid 10 mg oraz jest tańszy dla NFZ odpowiednio o 2,37 PLN i 2,51 PLN dla leku ramipryl 2,5 mg/ indapamid 5 mg i ramipryl 2,5 mg/ indapamid 10 mg.

Z perspektywy wspólnej, terapia lekiem Polpril Plus jest droższa od porównywanej politerapii odpowiednio o 1,51 PLN i 0,04 PLN dla leku ramipryl 1,25/1,5 mg/ indapamid 5 mg i ramipryl 1,25/1,5 mg/ indapamid 10 mg oraz tańsza odpowiednio o 1,18 PLN i 2,64 PLN dla leku ramipryl 2,5 mg/ indapamid 5 mg i ramipryl 2,5 mg/ indapamid 10 mg.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wyniki analizy progowej (dla analizy podstawowej) z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta, w postaci ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, tj. terapia skojarzona ramiprylem i indapamidem w jednej tabletkę, przy której całkowity koszt terapii wnioskowaną interwencją zrówna się z kosztem terapii ramiprylem i indapamidem podawanymi w dwóch oddzielnych tabletkach. W analizie podstawowej obliczenia przeprowadzono względem średniej ceny tabletki z obwieszczenia MZ ważonej udziałami w rynku poszczególnych produktów.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Tabela 8. Wyniki obliczenia maksymalnej CZN leku Polpril Plus. Obliczenia wnioskodawcy

Lek Polpril Plus (dawka)	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
1,25/1,5 mg + 5 mg	17,31 zł	16,68 zł
1,25/1,5 mg + 10 mg	22,47 zł	22,96 zł
2,5 mg + 5 mg	20,86 zł	19,03 zł
2,5 mg + 10 mg	26,03 zł	25,31 zł

CZN – cena zbytu netto;

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności parametrów przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla czterech scenariuszy. Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

Poniżej przedstawiono parametry testowane w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 9. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości – źródło: AE wnioskodawcy

Scenariusz AW	Testowany parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Wyjaśnienie
A1 (scenariusz wpływający jedynie na wyniki analizy z perspektywy NFZ)	Opcja refundacji wnioskowanych preparatów Polpril Plus na liście darmowych leków przysługujących pacjentom w wieku powyżej 65 lat — parametr wpływający na koszt wnioskowanych prezentacji preparatu Polpril Plus	Uwzględnienie opcji refundacji preparatów Polpril Plus na liście 65+	Brak uwzględnienia opcji refundacji preparatów Polpril Plus na liście 65+	Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, wszystkie refundowane preparaty ramiprylu oraz indapamidu znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. Objęcie refundacją wnioskowanego leku, może również skutkować jego bezpłatną dostępnością w przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 lat.
B1 (scenariusz wpływający jedynie na wyniki analizy z perspektywy NFZ)	Parametry wpływające na koszt technologii opcjonalnej, tj. na koszt ramiprylu oraz indapamidu	Średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ	Średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane w aktualnym obwieszczeniu MZ	W analizie podstawowej ceny preparatów uwzględnionych w ramach technologii opcjonalnych oszacowano na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu NFZ za kwiecień 2025 r. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne źródło, tj. koszty oszacowane na podstawie danych raportowanych w aktualnym obwieszczeniu MZ oraz najniższy koszt za tabletkę wyznaczony w oparciu o dane z obwieszczenia.
B2			Najniższy koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane w aktualnym obwieszczeniu MZ	
C1	Opcja obniżenia odpłatności przez pacjenta — parametr wpływający na koszt wnioskowanych prezentacji preparatów Polpril Plus	Uwzględnienie opcji obniżenia odpłatności przez pacjenta o 10%	Brak uwzględnienia opcji obniżenia odpłatności preparatów Polpril Plus dla pacjenta	Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, kwota odpłatności przez pacjenta, ulega obniżeniu o 10% w przypadku, gdy lek jest wytwarzany na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej albo gdy do jego wytworzenia wykorzystano substancję czynną wytworzoną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę lek znajduje się na liście G1. W ramach analizy wrażliwości testowano brak uwzględnienia opcji obniżenia odpłatności przez pacjenta.
D1	Wydłużenie horyzontu analizy do 365 dni	Horyzont 28-dniowy	Horyzont 365-dniowy	W analizie podstawowej przyjęto 28-dniowy horyzont analizy. Ze względu na to, że terapia wnioskowanym preparatem jest leczeniem przewlekłym, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono horyzont 365-dniowy.

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; MZ – Ministerstwo Zdrowia

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości oraz procentowa zmiana w stosunku do analizy podstawowej [PLN] – perspektywa NFZ

Scenariusz		Różnica kosztów Polpril Plus vs preparaty osobne	Cena progowa (zbytu netto)	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
Podstawowy	1,5 mg + 5 mg	0,57	17,31	0,0%
	1,5 mg + 10 mg	0,44	22,47	0,0%
	2,5 mg + 5 mg	-2,37	20,86	0,0%
	2,5 mg + 10 mg	-2,51	26,03	0,0%
A1 (brak 65+ dla preparatu Polpril Plus)	1,5 mg + 5 mg	-9,42	100,28	-1 739,4%
	1,5 mg + 10 mg	-9,64	107,21	-2 308,3%
	2,5 mg + 5 mg	-12,36	126,00	421,6%
	2,5 mg + 10 mg	-12,58	132,93	401,7%
B1 (Średnia cena z obwieszczenia MZ)	1,5 mg + 5 mg	7,68	8,72	1 236,4%
	1,5 mg + 10 mg	11,51	10,27	2 537,5%
	2,5 mg + 5 mg	4,20	12,92	-277,4%
	2,5 mg + 10 mg	8,04	13,58	-420,5%
B2 (Najniższa cena z obwieszczenia MZ)	1,5 mg + 5 mg	11,61	4,37	1 920,5%
	1,5 mg + 10 mg	19,33	2,49	4 328,3%
	2,5 mg + 5 mg	7,76	8,62	-427,5%
	2,5 mg + 10 mg	15,48	6,38	-717,3%
C1 (Brak obniżenia odpłatności pacjenta)	1,5 mg + 5 mg	0,08	17,90	-86,0%
	1,5 mg + 10 mg	-0,06	23,08	-114,1%
	2,5 mg + 5 mg	-2,86	21,61	20,8%
	2,5 mg + 10 mg	-3,01	26,79	19,9%

Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości oraz procentowa zmiana w stosunku do analizy podstawowej [PLN] – perspektywa wspólna

Scenariusz		Różnica kosztów Polpril Plus vs preparaty osobne	Cena progowa (zbytu netto)	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
Podstawowy	1,5 mg + 5 mg	1,51	16,68	0,0%
	1,5 mg + 10 mg	0,04	22,96	0,0%
	2,5 mg + 5 mg	-1,18	19,03	0,0%
	2,5 mg + 10 mg	-2,64	25,31	0,0%
A1 (brak 65+ dla preparatu Polpril Plus)	1,5 mg + 5 mg	1,51	16,68	0,0%
	1,5 mg + 10 mg	0,04	22,96	0,0%
	2,5 mg + 5 mg	-1,18	19,03	0,0%
	2,5 mg + 10 mg	-2,64	25,31	0,0%
B1 (Średnia cena z obwieszczenia MZ)	1,5 mg + 5 mg	1,51	16,68	0,0%
	1,5 mg + 10 mg	0,04	22,96	0,0%
	2,5 mg + 5 mg	-1,18	19,03	0,0%
	2,5 mg + 10 mg	-2,64	25,31	0,0%
B2 (Najniższa cena z obwieszczenia MZ)	1,5 mg + 5 mg	8,03	10,99	432,9%
	1,5 mg + 10 mg	9,82	14,43	22 534,6%
	2,5 mg + 5 mg	2,98	15,40	-352,8%
	2,5 mg + 10 mg	4,76	18,84	-280,3%
C1 (Brak obniżenia odpłatności pacjenta)	1,5 mg + 5 mg	1,51	16,68	0,0%

	1,5 mg + 10 mg	0,04	22,96	0,0%
	2,5 mg + 5 mg	-1,18	19,03	0,0%
	2,5 mg + 10 mg	-2,64	25,31	0,0%

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 12. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	nd.	Analizę przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów. Mając na uwadze wnioskowane wskazanie oraz dostarczenie dowodów na biorównoważność technologii wnioskowanej oraz komparatora, dobór techniki analitycznej uznano za właściwy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	nd.	Nie wykazano skuteczności technologii wnioskowanej względem komparatora, aczkolwiek poprawny przegląd systematyczny został przeprowadzony.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Adekwatny dla przyjętej techniki analitycznej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd.	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd.	Przejęty horyzont czasowy dla CMA jest krótszy niż 1 rok.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd.	Analiza została przeprowadzona techniką CMA, jednak przeprowadzony w ramach dodatkowej analizy ilorazu kosztów i efektów przegląd użyteczności przeprowadzono prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd.	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową (scenariuszową) analizę wrażliwości.

AKL – analiza kliniczna; CMA – analiza minimalizacji kosztów; nd – nie dotyczy

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów. Mając na uwadze wnioskowane wskazanie (zastosowanie wnioskowanej technologii u pacjentów skutecznie leczonych skojarzeniem ramiprylu oraz indapamidu) oraz dostarczenie dowodów na biorównoważność technologii wnioskowanej oraz alternatywnej, w opinii Analityków Agencji dobór techniki analitycznej jest właściwy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 4 AE Wnioskodawcy):

- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną tabletką zawierającą dwie substancje (ramipryl/indapamid) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame dwie substancje, przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa i w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). Nieuzasadnione wydaje się, aby preparat złożony był mniej bądź bardziej skuteczny od terapii skojarzonej substancjami czynnymi wchodzącymi w skład tego preparatu złożonego podawanymi oddzielnie. Ponadto podobne założenie (pomimo braku dowodów płynących z badań bezpośrednio porównujących obie interwencje) przyjęto również w innych analizach

ekonomicznych, w których porównywano terapię jedną tabletką zawierającą dwie substancje względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame dwie substancje [AWA Vabinox].

- Stosunkowo krótki horyzont czasowy. Nadciśnienie tętnicze jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 1 miesiąc. Przy czym należy podkreślić, że wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora (te same substancje czynne stosowane w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego). Przyjęty 28-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań preparatu Polpril Plus (tj. 28 tabletek).
- W ramach analizy ilorazu kosztu i efektu założono, że wartości użyteczności dla populacji pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym są takie same jak w przypadku populacji ogólnej. Powyższe założenie przyjęto ze względu na krótki horyzont analizy, przewlekły charakter choroby, jaką jest nadciśnienie tętnicze oraz brak danych pozwalających na różnicowanie wartości użyteczności dla stanu zdrowia pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym oraz populacji ogólnej. Ponadto, należy podkreślić, że potwierdzeniem prawidłowości przyjęcia powyższego założenia są wyniki przedstawione w badaniu Marques 2015. W powyższym badaniu raportowano wartości użyteczności dla pacjentów, którzy osiągnęli oraz nie osiągnęli kontroli nadciśnienia tętniczego, podczas trójskładnikowej terapii przeciw nadciśnieniowej z wykorzystaniem olmesartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazidu. Wartość użyteczności oszacowana dla pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę nadciśnienia tętniczego wyniosła 0,92 (wartość oszacowana przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-3L), natomiast ogólna wartość użyteczności raportowana dla polskiej populacji będącej w przedziale wiekowym od 55 do 64 (średni wiek pacjentów w badaniu Marques 2015 wyniósł 56 lat) wynosi 0,90 (wartość oszacowana przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-3L [Golicki 2021]), zatem są to zbliżone wartości.
- Niepewność dotycząca wpisania leku na listę 65+. W analizie założono, że preparat Polpril Plus zostanie wpisany na listę 65+. Wynika to z faktu, że wszystkie refundowane preparaty ramiprylu oraz indapamidu znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. Również dwuskładnikowe preparaty, zawierające, np. ramipryl/hydrochlorotiazyd, znajdują się na tej liście. W ramach analizy wrażliwości testowano brak umieszczenia wnioskowanych prezentacji na liście 65+.
- Niepewność dotycząca odsetka pacjentów 65+. Odsetek pacjentów 65+ wyliczono w oparciu o dane sprzedażowe raportowane dla indapamidu przy wykorzystaniu funkcji szukaj wyniku.
- W dwóch wnioskowanych prezentacjach preparatu Polpril Plus substancją czynną jest indapamid w dawce 1,25 mg. Zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia, w Polsce nie są refundowane żadne preparaty zawierające indapamid w tej dawce. W związku z powyższym, po stronie technologii opcjonalnej, dla dawki 1,25 mg uwzględniono koszt preparatów zawierających indapamid w dawce 1,5 mg. Ze względu na niewielką różnicę pomiędzy dawkami, przyjęte założenie nie ma istotnego wpływu na końcowe wyniki analizy.
- Obecnie brak jest opublikowanych badań klinicznych dla kombinacji ramiprylu z indapamidem, w których raportowano dane dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia. W ramach niniejszej analizy wykorzystano dane raportowane w materiałach dostarczonych przez wnioskodawcę (dane nieopublikowane) — dane z badania RWE.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W analizie podstawowej wnioskodawcy ceny komparatorów przyjęto jako średnie ceny za tabletkę ważone udziałami w rynku. Poniżej przedstawiono wyniki analizy z perspektywy NFZ oraz wspólnej gdzie cenę komparatorów przyjęto

Tabela 13. Wariant z analizy z wykorzystaniem

Tabela 10: Wariant 2 analizy z wykorzystaniem				
Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Polpril Plus	Ramipryl + Indapamid	Polpril Plus	Ramipryl + Indapamid
Ramipryl 1,25/1,5 mg + Indapamid 5 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]	11,61 zł		8,03 zł	
Ramipryl 1,25/1,5 mg + Indapamid 10 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]	19,33 zł		9,82 zł	
Ramipryl 2,5 mg + Indapamid 5 mg				
Koszt leczenia [PLN]				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Polpril Plus	Ramipryl + Indapamid	Polpril Plus	Ramipryl + Indapamid
Różnica kosztów [PLN]	7,76 zł		2,98 zł	
Ramipryl 2,5 mg + Indapamid 10 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]	15,48 zł		4,76 zł	

Tabela 14. Wyniki obliczenia maksymalnej CZN leku Polpril Plus. Obliczenia Agencji

Lek Polpril Plus (dawka)	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
1,25/1,5 mg + 5 mg	4,37 zł	10,99 zł
1,25/1,5 mg + 10 mg	2,49 zł	14,43 zł
2,5 mg + 5 mg	8,62 zł	15,40 zł
2,5 mg + 10 mg	6,38 zł	18,84 zł

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Przedstawiono również analizę dopłat pacjentów.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Struktura modelu

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe preparatów zawierających indapamid w dawce 1,5 i 2,5 mg oraz preparatów zawierających ramipryl w dawce 5 mg i 10 mg — uwzględniono dawki preparatów odpowiadających wnioskowanym prezentacjom preparatu Polpril Plus.

Udziały w rynku

Udział wnioskowanych prezentacji preparatów Polpril Plus przyjęto w oparciu o sprzedaż produktu Ylpio. W wariantie podstawowym wynosi on 26% (w odniesieniu do rynku leków zawierających wyłącznie ramipryl), natomiast w wariantie maksymalnym osiąga wartość 35%.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie koszt substancji czynnych. Pozostałe kategorie kosztów uznano za nieróżniące.

W wariantie podstawowym uwzględniono koszt wnioskowanego leku wpisanego na listę 65+ oraz obniżenie odpłatności pacjenta o 10%.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres)	II rok (zakres)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant prawdopodobny						
Indapamid 1,5/Indapamid 2,5 /Ramipryl 5/Ramipryl 10	297 861 986	291 878 148	271 399 307	224 983 978	-26 462 680	-66 894 170
Polpril Plus 5/1,25	0	0	13 912 888	35 170 034	13 912 888	35 170 034
Polpril Plus 10/1,25	0	0	12 193 654	30 823 869	12 193 654	30 823 869
Polpril Plus 5/2,5	0	0	463 639	1 172 022	463 639	1 172 022
Polpril Plus 10/2,5	0	0	406 347	1 027 189	406 347	1 027 189
Polpril Plus razem	0	0	26 976 529	68 193 114	26 976 529	68 193 114
RAZEM	297 861 986	291 878 148	298 375 835	293 177 092	513 849	1 298 944
Wariant minimalny						
Indapamid 1,5/Indapamid 2,5 /Ramipryl 5/Ramipryl 10	275 265 235	268 660 204	258 214 841	228 553 699	-17 050 394	-40 106 505
Polpril Plus 5/1,25	0	0	8 964 037	21 085 578	8 964 037	21 085 578
Polpril Plus 10/1,25	0	0	7 856 372	18 479 947	7 856 372	18 479 947
Polpril Plus 5/2,5	0	0	298 975	703 261	298 975	703 261
Polpril Plus 10/2,5	0	0	262 031	616 356	262 031	616 356
Polpril Plus razem	0	0	17 381 415	40 885 143	17 381 415	40 885 143
RAZEM	275 265 235	268 660 204	275 596 256	269 438 843	331 021	778 639
Wariant maksymalny						
Indapamid 1,5/Indapamid 2,5 /Ramipryl 5/Ramipryl 10	320 458 737	315 096 093	283 225 856	217 547 082	-37 232 881	-97 549 011
Polpril Plus 5/1,25	0	0	19 575 915	51 288 388	19 575 915	51 288 388
Polpril Plus 10/1,25	0	0	17 156 857	44 950 354	17 156 857	44 950 354
Polpril Plus 5/2,5	0	0	651 882	1 707 914	651 882	1 707 914
Polpril Plus 10/2,5	0	0	571 327	1 496 856	571 327	1 496 856
Polpril Plus razem	0	0	37 955 981	99 443 510	37 955 981	99 443 510
RAZEM	320 458 737	315 096 093	321 181 837	316 990 592	723 099	1 894 500

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania produktu Polpril Plus wiązać się będzie z wzrostem wydatków płatnika o 513,8 tys. PLN i 1,3 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą 298,4 mln PLN i 293,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii wyniosą 27,0 mln PLN i 68,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości: brak na liście 65+

Kategoria	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant prawdopodobny						
Indapamid 1,5/Indapamid 2,5 /Ramipryl 5/Ramipryl 10	297 861 986	291 878 148	271 399 307	224 983 978	-26 462 680	-66 894 170
Polpril Plus 5/1,25	0	0	6 736 046	17 027 879	6 736 046	17 027 879
Polpril Plus 10/1,25	0	0	7 683 939	19 423 934	7 683 939	19 423 934
Polpril Plus 5/2,5	0	0	224 475	567 445	224 475	567 445
Polpril Plus 10/2,5	0	0	256 063	647 292	256 063	647 292
Polpril Plus razem	0	0	14 900 524	37 666 550	14 900 524	37 666 550
RAZEM	297 861 986	291 878 148	286 299 830	262 650 528	-11 562 156	-29 227 620

Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie z obniżeniem wydatków płatnika o 11,6 mln PLN i 29,2 mln PLN odpowiednio w I i II. roku analizy.

Całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą 286,3 mln PLN i 262,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii wyniosą 14,9 mln PLN i 37,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości: brak uwzględnienia opcji obniżenia odpłatności pacjenta

Kategoria	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant prawdopodobny						
Indapamid 1,5/Indapamid 2,5 /Ramipryl 5/Ramipryl 10	297 861 986	291 878 148	271 399 307	224 983 978	-26 462 680	-66 894 170
Polpril Plus 5/1,25	0	0	13 558 148	34 273 296	13 558 148	34 273 296
Polpril Plus 10/1,25	0	0	11 970 746	30 260 388	11 970 746	30 260 388
Polpril Plus 5/2,5	0	0	451 818	1 142 139	451 818	1 142 139
Polpril Plus 10/2,5	0	0	398 919	1 008 411	398 919	1 008 411
Polpril Plus razem	0	0	26 379 631	66 684 234	26 379 631	66 684 234
RAZEM	297 861 986	291 878 148	297 778 938	291 668 212	-83 049	-209 936

Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze obniżeniem wydatków płatnika o 83,0 tys. PLN i 209,9 tys. PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą 297,8 mln PLN i 291,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii wyniosą 26,4 mln PLN i 66,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

6.2.3. Analiza dopłat pacjenta

Analiza dopłat objęła koszt 1 opakowania wnioskowanego leku (28 dni terapii).

Tabela 19. Analizy dopłat pacjenta [PLN]

Kategoria	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne
Analiza dopłat pacjenta			
Polpril Plus 5/1,5	3,51	4,45	0,93
Polpril Plus 10/1,5	4,88	4,48	-0,39
Polpril Plus 5/2,5	3,25	4,45	1,19
Polpril Plus 10/2,5	4,62	4,48	-0,13
Analiza dopłat pacjenta – brak na liście 65+			
Polpril Plus 5/1,5	3,51	14,44	10,93
Polpril Plus 10/1,5	4,88	14,56	9,68
Polpril Plus 5/2,5	3,25	14,44	11,19
Polpril Plus 10/2,5	4,62	14,56	9,94
Analiza dopłat pacjenta – brak uwzględnienia opcji obniżenia odpłatności pacjenta			
Polpril Plus 5/1,5	3,51	4,94	1,43
Polpril Plus 10/1,5	4,88	4,98	0,10
Polpril Plus 5/2,5	3,25	4,94	1,69
Polpril Plus 10/2,5	4,62	4,98	0,36

Refundacja prezentacji 5/1,5 mg i 5/2,5 mg przyczyni się do wzrostu wysokości dopłat pacjentów odpowiednio o 0,93 PLN i 1,19 PLN. W przypadku prezentacji 10/1,5 mg oraz 10/2,5 mg refundacja przyczyni się do redukcji dopłat pacjentów odpowiednio o 0,39 PLN i 0,13 PLN.

Analiza wrażliwości, która zakłada brak wpisania wnioskowanego leku na listę 65+ wykazała, że w przypadku wszystkich analizowanych prezentacji wnioskowanego preparatu Polpril Plus, refundacja przyczyni się do wzrostu wysokości dopłat pacjentów od 9,68 do 11,19 PLN.

Analiza wrażliwości, która zakłada brak uwzględnienia opcji obniżenia odpłatności pacjenta wykazała, że w przypadku wszystkich analizowanych prezentacji wnioskowanego preparatu Polpril Plus, refundacja przyczyni się do wzrostu wysokości dopłat pacjentów od 0,10 do 1,69 PLN.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 4 BIA Wnioskodawcy):

- Niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej, w której zostanie zastosowana wnioskowana technologia. W analizie wykorzystano prognozy dotyczące refundacji preparatów zawierających ramipryl i preparatów zawierających indapamid (prognoza sprzedaży na podstawie danych NFZ za maj 2024 r. – kwiecień 2025 r.). Mimo, że dane te wydają się w sposób wystarczająco precyzyjny określać liczebność populacji docelowej, to mogą być one naznaczone błędem. Rynki poszczególnych preparatów mogą ulec zmianie na przestrzeni kolejnych lat. Ponadto, ze względu na brak dostępnych danych dotyczących kopreskrypcji indapamidu i ramiprylu, niniejsza analiza została oparta na całkowitej liczebności populacji stosującej analizowane preparaty ramiprylu i indapamidu (w monoterapii jak również w terapii skojarzonej). Należy podkreślić, że przyjęcie tego założenia nie wpływa na koszty inkrementalne raportowane w ramach analizy, ponieważ w obu scenariuszach zarówno istniejącym, jak i nowym — uwzględniono tę samą liczbę pacjentów.
- Niepewność dotycząca liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. W analizie założono, że liczebność populacji będzie kształtować się na podobny poziomie jak w przypadku preparatu złożonego Ylpio, który wszedł na listę refundacyjną w maju 2023 r. Założono, że wnioskowane prezentacje preparatów Polpril Plus będą przejmować rynek na takiej samej zasadzie jak preparat Ylpio. Nie zidentyfikowano innych preparatów złożonych, które mogłyby posłużyć wyznaczeniu alternatywnych prognozowanych sprzedaży wnioskowanych preparatów Polpril Plus. Wszystkie złożone preparaty refundowane w ramach grupy limitowej 45.0 czy też w grupie 44.0 są od dawna refundowane (brak jest danych dotyczących ich poziomu sprzedaży w pierwszych dwóch latach refundacji). Od kwietnia 2025 refundowany jest również preparat złożony Vabinox (walsartan + indapamid), przy czym w jego przypadku brak jest jakichkolwiek danych sprzedażowych. W celu walidacji przyjętych założeń przeprowadzono analizę udziału preparatów złożonych zawierających peryndopryl i indapamid na tle rynku leków zawierających wyłącznie peryndopryl. Obecnie preparaty złożone stanowią około 45% tego segmentu rynku. W analogiczny sposób oszacowano prognozowany udział rynkowy preparatów Polpril Plus — w wariancie podstawowym wynosi on 26% (w odniesieniu do rynku leków zawierających wyłącznie ramipryl), natomiast w wariancie maksymalnym osiąga wartość 35%. Udziały te są bardzo zbliżone do obserwowanych dla preparatów peryndopryl/indapamid. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Sprawdzenie” w załączonym modelu BIA. Dane te potwierdzają wiarygodność przyjętych w analizie założeń.
- Niepewność dotyczącą wpisania leku na listę 65+. W analizie założono, że preparat Polpril Plus zostanie wpisany na listę 65+. Wynika to z faktu, że wszystkie refundowane preparaty ramiprylu i indapamidu znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. Również dwuskładnikowe preparaty refundowane w ramach grupy 44.0 znajdują się na tej liście. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant, w którym Polpril Plus nie zostaje wpisany na listę 65+.
- Niepewność dotyczącą odsetka pacjentów 65+. Odsetek pacjentów 65+ wyliczono w oparciu o dane sprzedażowe raportowane dla indapamidu przy wykorzystaniu funkcji szukaj wyniku.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Polpril Plus (ramipryl/indapamid) we wskazaniu leczenia 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 wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.07.2025 przy zastosowaniu słowa kluczowego *Polpril Plus, indapamide, ramipril*.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 21. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Polpril Plus nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych).

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza problemu decyzyjnego	Ramipryl/indapamid (Polpril Plus®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, [REDACTED], Warszawa, lipiec 2025.
Analiza kliniczna	Ramipryl/indapamid (Polpril Plus®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, [REDACTED], Warszawa, lipiec 2025.
Analiza ekonomiczna	Ramipryl/indapamid (Polpril Plus®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, [REDACTED], Warszawa, lipiec 2025.
Analiza wpływu na budżet	Ramipryl/indapamid (Polpril Plus®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, [REDACTED], Warszawa, lipiec 2025.

Badania pierwotne i wtórne

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.
----------------	---

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ESC 2024	McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, Daskalopoulou SS, Ferro CJ, Gerds E, Hanssen H, Harris J, Lauder L, McManus RJ, Molloy GJ, Rahimi K, Regitz-Zagrosek V, Rossi GP, Sandset EC, Scheenaerts B, Staessen JA, Uchmanowicz I, Volterrani M, Touyz RM; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018.
HCG 2020	Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. https://onlinecjc.ca/action/showPdf?pii=S0828-282X%2820%2930191-4
ISH 2020	Information and resources related to the 2020 ISH Global Hypertension Practice Guidelines. https://ish-world.com/global-hypertension-practice-guidelines/
NICE 2023	NICE guideline. Hypertension in adults: diagnosis and management. 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ng136
PTNT 2024	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym w Polsce w 2024 – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/ Polskiego Towarzystwa kardiologicznego, tom 10, nr 3-4, strony: 53–11. https://journals.viamedica.pl/nadcisnienie_tetnicze_w_praktyce/article/view/103769/81068
WHO HT 2021	Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf?sequence=1

Pozostałe publikacje

ChPL Polpril Plus	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polpril Plus (25.02.2025 r.)
Wiercińska 2022	Medycyna praktyczna. https://www.mp.pl/pacjent/nadcisnienie/informacje/cisnienie_nadcisnienie/58698,nadcisnienie-tetnicze