



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku

Triplixam
(peryndopryl+indapamid+amlodypina)

we wskazaniu:

**leczenie substytucyjne nadciśnienia tętniczego
samoistnego, u pacjentów, u których uzyskano kontrolę
ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu
i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny
w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach jak
w produkcie leczniczym Triplixam.**

Analiza weryfikacyjna

OTAP.4130.9.2026

Data ukończenia: 11 sierpnia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne 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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

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: nie dotyczy.

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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)

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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AANP	American Association of Nurse Practitioners
AAPA	American Academy of Physician Associates
ABC	Association of Black Cardiologists
ACC	American College of Cardiology
ACCP	American College of Clinical Pharmacy
ACE	inhibitor ACE – inhibitory konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme inhibitors)
ACPM	American College of Preventive Medicine
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGS	American Geriatrics Society
AHA	American Heart Association
AKL	analiza kliniczna
AMA	American Medical Association
AML	amlodypina
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARB	blokery receptora angiotensyny II (angiotensin II receptor blockers)
ASPC	American Society of Preventive Cardiology
AUC	pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (area under the curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CCB	blokery kanału wapniowego (calcium channel blockers)
CeZ	Centrum e-Zdrowia
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CZN	cena zbytu netto
DT	diuretyk tiazydowy
DTP	diuretyk tiazydopodobny
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GTIN	Global Trade Item Number
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (Health Technology Assessment)
IND	indapamid
ISH	International Society of Hypertension
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMA	National Medical Association
NT	nadciśnienie tętnicze
PCNA	Preventive Cardiovascular Nurses Association
PDC	odsetek dni okresu obserwacji, w których pacjent był zaopatrzony w lek na podstawie danych o realizacji recept (proportion of days covered)
PER	perindopryl
PO	poziom odpłatności
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
RCT	randomizowane badanie z grupą kontrolną (randomized controlled 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)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (real world evidence)
SGIM	Society of General Internal Medicine
SPC	lek złożony w postaci jednej tabletki (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
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	15
4. Ocena analizy klinicznej	16
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	16
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	16
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	17
4.1.1.2. Ocena badań	20
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	20
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	20
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	21
5. Ocena analizy ekonomicznej	22
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	22
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	22
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	22
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	23
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	23
5.2.2. Wyniki analizy progowej	24
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	25
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	25
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	26
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	26
6. Ocena analizy wpływu na budżet	27
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	27
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy	27
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	27
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	27
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	27
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	28
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	29
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	30
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	31

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	32
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	33
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	34
10.	Źródła	35

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 08.05.2026 r.
PLR.4500.494.2026.3.AKA
PLR.4500.495.2026.3.AKA
PLR.4500.496.2026.3.AKA
PLR.4500.497.2026.3.AKA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
- Triplixam, Perindoprilum argininum + Indapamidum + Amlodipinum, tabletki powlekane, 5 mg + 1,25 mg + 5 mg, 30 tabl, GTIN: 05901571320038
- Triplixam, Perindoprilum argininum + Indapamidum + Amlodipinum, tabletki powlekane, 5 mg + 1,25 mg + 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05901571320069
- Triplixam, Perindoprilum argininum + Indapamidum + Amlodipinum, tabletki powlekane, 10 mg + 2,5 mg + 5 mg, 30 tabl., GTIN: 05901571320090
- Triplixam, Perindoprilum argininum + Indapamidum + Amlodipinum, tabletki powlekane, 10 mg + 2,5 mg + 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05901571320120
- Wnioskowane wskazanie:
we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach.

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Grupa limitowa:

- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone

Proponowana cena zbytu netto

- (za opakowanie: 5 mg + 1,25 mg + 5 mg)
- (za opakowanie: 5 mg + 1,25 mg + 10 mg)
- (za opakowanie: 10 mg + 2,5 mg + 5 mg)
- (za opakowanie: 10 mg + 2,5 mg + 10 mg)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francja

Wnioskodawca

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

ul. Annopol 6B

03-236 Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowe wnioski dotyczą objęcia refundacją produktów leczniczych Triplixam we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

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

Tabela 1. Koszty produktów leczniczych Triplixam (perindoprilum argininum + indapamidum + amlodipinum), tabletki powlekane

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg					30%	
Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg					30%	
Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg					30%	
Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg					30%	

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

Wnioskodawca w ramach przedłożonych analiz przedstawił dodatkowe scenariusze dotyczące kwalifikacji leku do nowej grupy limitowej oraz do grupy limitowej 36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze (NT) charakteryzuje się trwałym podwyższeniem ciśnienia krwi – ciśnienie skurczowe ≥ 140 mm Hg oraz rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. NT jest jednym z głównych czynników wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Niekontrolowana choroba zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (stabilnej dławicy piersiowej, niestabilnej choroby wieńcowej i zawału serca, a także ostrej i przewlekłej niewydolności serca na tle niedokrwinnym), udaru mózgowego, chorób nerek i zgonu.

Liczba pacjentów z NT w Polsce wynosi około 11 milionów i utrzymuje się na stałym poziomie (dane za 2018-2022 r.). W 2021 r. najwięcej pacjentów stosowało leki w monoterapii – 54%, natomiast leki złożone zawierające dwie substancje czynne w postaci SPC (single-pill combination) – 30%.

Źródło: AWA Ramizek Plus

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator Wnioskodawca wskazał: peryndopryl i indapamid w produkcie złożonym oraz amlodypinę w oddzielnym preparacie w dawkach takich jak w produkcie leczniczym Triplixam. Wybór ten został uznany za zasadny. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych znajduje się zalecenie przyjmowania terapii w postaci preparatów złożonych (single-pill combination, SPC).

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania AWA wykorzystano opinię 1 stowarzyszenia pacjenckiego: Marcin Ruciński – Prezes Europejskiego Stowarzyszenia Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi „Serce na Banacha”. Pan Ruciński wskazał m.in., że:

- „Pomimo dostępności skutecznych leków przeciwnadciśnieniowych, wielu pacjentów nie osiąga optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego. Jednym z głównych powodów jest złożoność terapii – pacjenci często przyjmują jednocześnie kilka leków z różnych grup terapeutycznych, co zwiększa ryzyko pominięcia dawek, błędów w stosowaniu oraz obniża przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (adherencję)”;
- „Pacjenci oczekują przede wszystkim utrzymania stabilnej kontroli ciśnienia tętniczego przy jednoczesnym uproszczeniu dotychczasowego schematu leczenia. Ponieważ Triplixam jest terapią substytucyjną przeznaczoną dla osób już odpowiednio kontrolowanych za pomocą peryndoprylu z indapamidem oraz amlodypiny stosowanej oddzielnie, zasadniczą oczekiwaną korzyścią jest zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek bez pogorszenia skuteczności terapii”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu systematycznego, Wnioskodawca nie odnalazł badań oceniających skuteczności i bezpieczeństwo spełniających kryteria włączenia odpowiadających zarejestrowanemu wskazaniu. Wszystkie z badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo, część dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej (real world evidence, RWE) oraz opracowanie wtórne przedstawione w AKL Wnioskodawcy odnoszą się do populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym na terapii dwuskładnikowej lub monoterapii.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz specyfikę rozpatrywanego problemu decyzyjnego w niniejszej AWA zdecydowano się na przedstawienie wyników badań biorównoważności zaprezentowanych w APD Wnioskodawcy. Przedstawiono również wyniki części badań RWE z AKL Wnioskodawcy.

Badania biorównoważności

Gao 2023

Geometryczne średnie stosunki dla perindopryl (PER) 5 mg/ indpamid (IND) 1,25 mg/amlodypina (AML) 5 mg względem leczenia referencyjnego obejmującego PER 5/IND 1,25 + AML 5 z 90% przedziałami ufności w każdym ocenianym parametrze mieściły się w standardowym zakresie akceptacji biorównoważności (80-125%), co wskazuje na biorównoważność farmakokinetyczną produktu testowego i referencyjnego.

W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Zgłoszono jedno ciężkie zdarzenie niepożądane: utratę przytomności o umiarkowanym nasileniu, która wystąpiła przed podaniem leku trójskładnikowego i została uznana przez badaczy za niezwiązaną z badanym lekiem.

Badanie PKH-06593-001

Geometryczne średnie stosunki dla PER 5 mg/IND 1,25 mg/AML 10 mg względem leczenia referencyjnego obejmującego PER 5 mg /IND 1,25 mg oraz AML 10 mg, wraz z 90% przedziałami ufności, mieściły się w standardowym zakresie akceptacji biorównoważności (80-125%) dla większości ocenianych parametrów farmakokinetycznych. Wyjątek stanowił parametr C_{max} PER, dla którego 90% przedział ufności wynosił 78,50-95,07% i nie mieścił się w wymaganym zakresie akceptacji. W badaniu PKH-06593-001 nie wykazano biorównoważności dla wszystkich ocenianych parametrów. Przeprowadzono nowe badanie biorównoważności (PKH-06593-007, wyniki poniżej). Wyniki nowego badania mają pierwszeństwo wobec wyników pierwszego badania, ponieważ jego projekt został ulepszony. W związku z tym produkt PER 5 mg/IND 1,25 mg /AML 10 mg jest akceptowalny z punktu widzenia farmakokinetycznego.

Badanie PKH-06593-007

Geometryczne średnie stosunki dla PER 5 mg/IND 1,25 mg/AML 10 mg względem leczenia referencyjnego obejmującego PER 5/IND 1,25 + AML 10, wraz z 90% przedziałami ufności, w każdym ocenianym parametrze mieściły się w standardowym zakresie akceptacji biorównoważności (80-125%), co wskazuje na biorównoważność farmakokinetyczną produktu testowego i referencyjnego.

Badanie PKH-06593-002

Geometryczne średnie stosunki dla PER 10 mg/IND 2,5 mg/AML 5 mg względem leczenia referencyjnego obejmującego PER 10/IND 2,5 + AML 5, wraz z 90% przedziałami ufności, w każdym ocenianym parametrze mieściły się w standardowym zakresie akceptacji biorównoważności (80-125%), co wskazuje na biorównoważność farmakokinetyczną produktu testowego i referencyjnego.

Badanie PKH-06593-003

Wszystkie kluczowe wskaźniki ekspozycji (AUC) i szybkości wchłaniania (C_{max}) mają 90% CI w granicach akceptacji 80-125%, co potwierdza biorównoważność farmakokinetyczną PER 10 mg/IND 2,5 mg/AML 10 mg względem leczenia referencyjnego obejmującego PER 10/IND 2,5 + AML 10.

Dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)

Borghi 2023 (158 os.)

Odsetek pacjentów przestrzegających zaleceń terapeutycznych był istotnie wyższy w przypadku stosowania preparatu złożonego PER/IND/AML w jednej tabletkie niż w przypadku stosowania skojarzenia PER/IND + AML (75,3% vs 44,3%, $p<0,05$).

Pacjentów częściowo przestrzegających zaleceń terapeutycznych stwierdzano częściej podczas stosowania PER/IND + AML (38,0%) niż podczas stosowania preparatu w jednej tabletkie (10,1%) ($p<0,001$), natomiast

odsetek pacjentów słabo przestrzegających zaleceń terapeutycznych był niższy w przypadku preparatu w jednej tabletkie (14,6%) niż w przypadku PER/IND + AML (17,7%) ($p < 0,001$).

Snyman 2024 (kohorta jednotabletkowa: 12 150 os.; kohorta wielotabletkowa: 6 105 os.)

Odsetek pacjentów z prawidłową adherencją (proportion of days covered, PDC $\geq 80\%$) był istotnie większy w kohorcie jednotabletkowej niż w kohorcie otrzymującej leczenie w postaci kombinacji wielotabletkowej, tzn. trzy tabletki jednoskładnikowe lub tabletki dwuskładnikowa+tabletki jednoskładnikowa (59,9% vs 26,9%; $p < 0,001$).

Odpowiednio, w kohorcie wielotabletkowej odnotowano większy odsetek pacjentów nieprzestrzegających leczenia w porównaniu z kohortą jednotabletkową (54,0% vs 20,8%; $p < 0,001$). Natomiast podobne wartości obserwowano w odniesieniu do częściowego przestrzegania leczenia (19% w obu kohortach).

Po pierwszym roku obserwacji wskaźnik śmiertelności był niższy w kohorcie jednotabletkowej (29,9 na 1000 osobo-lat, średni okres obserwacji $1,6 \pm 0,9$ roku) niż w kohorcie wielotabletkowej (33,7 na 1000 osobo-lat, średni okres obserwacji $3,3 \pm 2,3$ roku) ($p < 0,05$).

U pacjentów, którym przepisano leczenie w postaci pojedynczej tabletki odnotowano niższą częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe. Wskaźnik ten wynosił 105,8 na 1000 osobo-lat (średni okres obserwacji $1,6 \pm 0,9$ roku) w kohorcie jednotabletkowej, w porównaniu z 139,0 na 1000 osobo-lat (średni okres obserwacji $3,0 \pm 2,2$ roku) u pacjentów stosujących leczenie wielotabletkowe ($p < 0,001$).

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca zastosował analizę minimalizacji kosztów w 30-dniowym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, obejmującej NFZ i pacjenta. Uwzględniono wyłącznie koszty różniące, tj. koszty nabycia leków. W analizie podstawowej założono włączenie produktu leczniczego Triplixam do grupy limitowej 44.0 „Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone”, bez uwzględnienia ocenianej technologii w części D2 Wykazu.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Triplixam w miejsce peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie przy przyjęciu 30-dniowego horyzontu czasowego, w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej, jest odpowiednio:

- tańsze o [] i droższe o [] dla prezentacji 5 mg/1,25 mg/5 mg;
- tańsze o [] i droższe o [] dla prezentacji 5 mg/1,25 mg/10 mg;
- tańsze o [] i droższe o [] dla prezentacji 10 mg/2,5 mg/5 mg;
- tańsze o [] i droższe o [] dla prezentacji 10 mg/2,5 mg/10 mg.

Oszczędności z perspektywy NFZ wynikają z nieuwzględnienia produktu leczniczego Triplixam w części D2 Wykazu, podczas gdy technologie alternatywne są obecnie dostępne w ramach tego wykazu. Z perspektywy wspólnej stosowanie produktu Triplixam wiąże się natomiast z dodatkowymi kosztami dla każdej z analizowanych prezentacji.

Największy wpływ na wyniki z perspektywy NFZ, wraz ze zmianą wnioskowania (w przypadku wybranych prezentacji), odnotowano przy uwzględnieniu ocenianej technologii na wykazie D2 (65+) oraz przy utworzeniu nowej grupy limitowej. Uwzględnienie powyższych założeń wiązało się ze znaczną zmianą kosztów inkrementalnych (od -69,6% do -148,8%), w przypadku części prezentacji także zmianą wnioskowania względem scenariusza podstawowego (tj. dodatkowe koszty NFZ zamiast oszczędności).

W przypadku analizy włączenia do grupy limitowej 36.0 oraz uwzględnienia w ramach komparatora kosztów innych połączeń peryndoprylu, indapamidu i amlodypiny niż wskazanych w ChPL Triplixam nie odnotowano zmiany wnioskowania, a różnice w kosztach inkrementalnych nie przekraczały 20%.

Z perspektywy wspólnej w większości analizowanych scenariuszy koszty terapii produktem Triplixam pozostawały wyższe od kosztów stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie. Wyjątek stanowił dodatkowy scenariusz uwzględniający wszystkie refundowane preparaty zawierające peryndopryl, indapamid i amlodypinę, w którym stosowanie produktu Triplixam w prezentacjach 5 mg/1,25 mg/10 mg oraz 10 mg/2,5 mg/10 mg było tańsze od stosowania technologii opcjonalnych.

Analitycy Agencji uznali dobór analizy minimalizacji kosztów za właściwy, mając na uwadze substytucyjny charakter ocenianego wskazania oraz wykazaną biorównoważność produktu Triplixam i technologii opcjonalnej. W ramach obliczeń własnych przeprowadzono korektę cen progowych, w toku weryfikacji modelu nie zidentyfikowano innych błędów wpływających na przedstawione wyniki.

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są niepewność dotycząca objęcia produktu leczniczego Triplixam częścią D2 Wykazu oraz niepewność dotycząca kwalifikacji do grupy limitowej.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie obejmowało:

[REDAKOWANE]

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie produktu leczniczego Triplixam (perindopryl + indapamid + amlodypina) ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 44.0 „Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone”, przy założeniu refundacji w wykazie A1 bez uwzględnienia wykazu D2, będzie generować:

- oszczędności z perspektywy płatnika publicznego: 7,2 mln PLN w 1. roku; 10,1 mln PLN w 2. roku;
- wzrost kosztów ponoszonych przez pacjentów: od [REDAKOWANE] miesięcznie w zależności od prezentacji produktu leczniczego.

W analizie wrażliwości Wnioskodawcy oszczędności dla płatnika publicznego pozostawały obecne we wszystkich rozpatrywanych wariantach, przy czym najmniejsze oszczędności odnotowano w scenariuszu zakładającym utworzenie nowej grupy limitowej. Oszczędności NFZ wynosiły od 0,8 mln PLN do 9,1 mln PLN w 1. roku oraz od 1,1 mln PLN do 12,7 mln PLN w 2. roku analizy.

Obliczenia własne Analityków Agencji wpływają na zmianę wnioskowania zaprezentowanego przez Wnioskodawcę w wariantcie analizy podstawowej uwzględniającej wykaz D2 (65+). Wnioskodawca oszacował populację pacjentów ocenianej technologii jedynie na podstawie danych NFZ dla leków już refundowanych

[REDAKOWANE] Analitycy Agencji zidentyfikowali różnice w udziale poszczególnych dawek ocenianej technologii zawartych w analizach HTA Wnioskodawcy oraz oszacowanych na podstawie wypisanych w 2025 r. recept (dane ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ).

W przypadku podjęcia decyzji przez Ministra Zdrowia o refundacji w grupie limitowej 44.0 uwzględniając przepływ populacji pacjentów stosujących aktualnie lek poza refundacją oraz zidentyfikowany na podstawie danych ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ udział poszczególnych prezentacji leku oszczędności publicznego płatnika będą na poziomie 1,1 - 3,3 mln PLN w I roku. Natomiast w II roku analizy w zależności od wariantu, mogą to być oszczędności rzędu 0,2 - 3,4 mln PLN. Oznacza to zmniejszenie oszczędności po stronie NFZ o 6,1 mln PLN w I roku i o 9,9 mln PLN w II roku.

Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji wskazują na wysoką wrażliwość na założenie dotyczące objęcia ocenianej technologii wykazem D2 (65+). Przyjęcie tego założenia powoduje zmianę szacowanego wpływu na budżet publicznego płatnika z oszczędności w kierunku dodatkowych kosztów wynoszących ok. 23,1 – 26,8 mln PLN w I roku oraz do ok. 37,9 – 43,3 mln PLN w II roku. Stanowi to dodatkowe obciążenie budżetu NFZ względem wariantu podstawowego o 27,2 mln PLN w I roku oraz 43,9 mln PLN w II roku.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 6.3.2 niniejszej AWA.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną HAS 2024 dla leku złożonego Triplixam. Wskazano w niej, że połączenie trójlekowe w jednej tabletkie przynosi istotną korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania leku, ale brak jest dodatkowej korzyści klinicznej względem technologii opcjonalnych. Wskazano, że jest zalecany w terapii zastępczej w leczeniu samoistnego NT u pacjentów już kontrolowanych przy pomocy perindoprylu z indapamidem, przyjmowanych w jednej tabletkie oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w tych samych dawkach

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

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 EAN	- Triplixam, Perindoprilum argininum + Indapamidum + Amlodipinum, tabletki powlekane, 5 mg + 1,25 mg + 5 mg, 30 tabl., GTIN: 05901571320038 - Triplixam, Perindoprilum argininum + Indapamidum + Amlodipinum, tabletki powlekane, 5 mg + 1,25 mg + 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05901571320069 - Triplixam, Perindoprilum argininum + Indapamidum + Amlodipinum, tabletki powlekane, 10 mg + 2,5 mg + 5 mg, 30 tabl., GTIN: 05901571320090 - Triplixam, Perindoprilum argininum + Indapamidum + Amlodipinum, tabletki powlekane, 10 mg + 2,5 mg + 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05901571320120
Kod ATC	C09BX01
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<u>Związany z peryndoprylem</u> Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę. Enzym ten przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, substancję kurczącą naczynia; dodatkowo enzym konwertujący pobudza wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy oraz pobudza rozkład bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów. Skutkiem powyższego jest: - zmniejszenie wydzielania aldosteronu; - zwiększenie aktywności reninowej osocza, ponieważ aldosteron przestaje wywoływać ujemne sprzężenie zwrotne; - zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego, zwłaszcza w łożysku naczyniowym mięśni i w nerkach, bez towarzyszącego zatrzymania soli i wody oraz odruchowej tachykardii (w długotrwałym leczeniu). Działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu występuje także u pacjentów z małym lub prawidłowym stężeniem reniny. Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity są nieaktywne. Peryndopryl zmniejsza pracę mięśnia sercowego przez: - działanie rozszerzające naczynia żyłne, prawdopodobnie na drodze modyfikacji metabolizmu prostaglandyn: zmniejsza obciążenie wstępne (preload); - zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego: zmniejsza obciążenie następcze (afterload). Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały: - zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory; - zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego; - zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego; - zwiększenie całkowitych regionalnych przepływów przez mięśnie. Wyniki testu wysiłkowego uległy również poprawie. <u>Związany z indapamidem</u> Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do cięższych leków moczopędnych. Indapamid hamuje wchłanianie zwrotne sodu w części korowej nerek. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków w moczu, oraz w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób wytwarzanie moczu i działając przeciwnadciśnieniowo. <u>Związany z amlodypiną</u> Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą wapnia) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 marca 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2019 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: NL/H/2636/002/DC, NL/H/2636/003/DC, NL/H/2636/004/DC i NL/H/2636/005/DC.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach.

Status leku sierocego	Nie dotyczy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak.

Źródło: ChPL Triplixam

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 Hypertension (ESH): <https://www.eshonline.org/>;
- European Society of Cardiology (ESC): <https://www.escardio.org/>;
- American Heart Association (AHA): <https://professional.heart.org/en/>;
- International Society of Hypertension (ISH): <https://ish-world.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.07.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do najnowszych wytycznych. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego w których zalecano stosowanie produktów złożonych (single pill combination, SPC): polskie PTNT/PTK 2024, europejskie ESH 2024 oraz ESC 2024 i amerykańskie AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 2025. Przedstawiono jedynie informacje dotyczące stosowania SPC we wskazaniu zgodnym z wnioskiem.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych znajduje się zalecenie przyjmowania terapii w postaci preparatów złożonych (single-pill combination, SPC).

W wytycznych wskazano również, że po niepowodzeniu terapii dwulekowej stosuje się terapię trójkową, najczęściej składającą się z: inhibitora ACE/ARB + CCB + diuretyk tiazydowy/diuretyk tiazydopodobny. Do takiego skojarzenia należy oceniać produkt leczniczy Triplixam.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTNT/PTK 2024 <i>Konflikt interesów:</i> Brak informacji <i>Źródło finansowania:</i> Brak informacji	Stosowanie odpowiednio dobranych skojarzeń dwóch lub trzech leków, zwłaszcza w postaci preparatów złożonych (single-pill combination, SPC), pozwala kontrolować ciśnienie tętnicze u większości pacjentów. Algorytm leczenia oparty na SPC jest efektywny, lepiej tolerowany, sprzyja dobrej współpracy pacjenta i zapewnia szybkie osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Obniża to ryzyko sercowo-naczyniowe, co jest kluczowym celem terapii NT. Podstawowa strategia leczenia, po niepowodzeniu terapii dwulekowej (inhibitor ACE/ARB + CCB/DTP/DT), wskazuje zastosowanie terapii trójkowej: inhibitor ACE/ARB+CCB+DTP/DT. <i>Sila zaleceń i jakość dowodów: nie podano.</i>
ESH 2024 <i>Konflikt interesów:</i> Autorzy zgłaszają konflikt interesów <i>Źródło finansowania:</i> środki własne.	Dawkowanie raz dziennie (preferencja rano): • preferuje się SPC na każdym etapie leczenia; • po niepowodzeniu terapii dwuskładnikowej zaleca się terapię trójskładnikową: ACEI/ARB + CCB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny. <i>Sila zaleceń i jakość dowodów: nie podano.</i>
ESC 2024 <i>Konflikt interesów:</i> Autorzy zgłaszają konflikt interesów <i>Źródło finansowania:</i> środki własne.	U pacjentów stosujących leczenie przeciw NT zaleca się stosowanie SPC (klasa I, poziom B). Jeżeli NT nie jest kontrolowane poprzez terapię złożoną z dwóch leków, rekomenduje się dodanie trzeciego leku. Zwykle terapia trójkowa składa się z leku blokującego układ RAS wraz z dihydropirydynowym CCB i diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym (najlepiej w postaci preparatu jednodawkowego, SPC) (klasa I, poziom B). <i>Sila zaleceń i jakość dowodów:</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>Poziom A: dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Poziom B: dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych.</i>
AHA/ACC/AANP/ AAPA/ABC/ACCP/ ACPM/AGS/AMA/ASPC/ NMA/PCNA/SGIM 2025 <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	U dorosłych pacjentów z NT stosowanie terapii skojarzonej w postaci SPC zamiast przyjmowania oddzielnych leków, skutecznie poprawia adherencję do leczenia poprzez zmniejszenie obciążenia związanego z liczbą przyjmowanych tabletek (klasa: 1; poziom B-R). U dorosłych pacjentów leczenie czterolekowe jest wprowadzane w przypadku niepowodzenia terapii trójlekowej składającej się z: inhibitor ACE/ARB + CCB + diuretyk tiazydopodobny (klasa: 1; poziom B-R). <u>Siła zaleceń:</u> Klasa I (silna): pozytywna rekomendacja <u>Jakość dowodów:</u> Poziom B-R: dowody umiarkowanej jakości, dane pochodzące z ≥ 1 randomizowanej próby klinicznej lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości

Inhibitor ACE – inhibitory konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme inhibitors); ARB – blokery receptora angiotensyny II (angiotensin II receptor blockers); CCB – blokery kanału wapniowego (calcium channel blockers); NT – nadciśnienie tętnicze; SPC – tabletka złożona (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
Peryndopryl i indapamid w produkcie złożonym oraz amlodypina w oddzielnym preparacie (wszystkie substancje są aktualnie refundowane) w dawkach jak w produkcie Triplixam, tj.: - perindopryl/indapamid 5 mg/1,25 mg + amlodypina 5 mg; - perindopryl/indapamid 5 mg/1,25 mg + amlodypina 10 mg; - perindopryl/indapamid 10 mg/2,5 mg + amlodypina 5 mg; - perindopryl/indapamid 10 mg/2,5 mg + amlodypina 10 mg. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości w AE i AWB Wnioskodawca uwzględnił inne refundowane kombinacje substancji składowych leku Triplixam: - terapia trzema oddzielnymi tabletkami oraz - terapia dwoma tabletkami – peryndopryl/amlodypina + indapamid).	TAK	„Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, uwzględniono, że komparatorem dla ocenianego leku będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie. W ramach niniejszej analizy uwzględniono preparaty, które zostaną najprawdopodobniej zastąpione przez produkt Triplixam”.	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 z 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 samoistnym.	Pacjenci z innym wskazaniem.	W kryteriach włączenia nie wskazano części zarejestrowanego wskazania, która zaznacza, że do leczenia lekiem Triplixam kwalifikują się pacjenci: u których uzyskano kontrolę ciśnienia.
Interwencja	Trójskładnikowy preparat złożony w postaci jednej tabletki zawierającej następujące substancje: - Peryndopryl/indapamid/amlodypina 5 mg/1,25 mg/5 mg; - Peryndopryl/indapamid/amlodypina 5 mg/1,25 mg/10 mg; - Peryndopryl/indapamid/amlodypina 10 mg/2,5 mg /5 mg; - Peryndopryl/indapamid/amlodypina 10 mg/2,5 mg/10 mg.	Badania, w których oceniano jedynie preparaty dwuskładnikowe (dwie substancje w jednej tabletkie).	Bez uwag.
Komparatory	Peryndopryl i indapamid w produkcie złożonym oraz amlodypina w oddzielnym preparacie podawane w dawkach: - Peryndopryl/indapamid 5 mg/1,25 mg + amlodypina 5 mg; - Peryndopryl/indapamid 5 mg/1,25 mg + amlodypina 10 mg; - Peryndopryl/indapamid 10 mg/2,5 mg + amlodypina 5 mg; - Peryndopryl/indapamid 10 mg/2,5 mg + amlodypina 10 mg.	Badania, w których oceniano jedynie preparaty dwuskładnikowe (dwie substancje w jednej tabletkie).	Bez uwag.
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: - zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); - odpowiedź na leczenie przeciwnadciśnieniowe; - kontrola ciśnienia krwi. Jakość życia. W zakresie bezpieczeństwa: - wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Bez uwag.
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 poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.	Bez uwag.

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

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego, Wnioskodawca nie odnalazł badań oceniających skuteczności i bezpieczeństwo spełniających kryteria włączenia odpowiadających zarejestrowanemu wskazaniu. Wszystkie z badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo, część dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej (real world evidence, RWE) oraz opracowanie wtórne przedstawione w AKL Wnioskodawcy odnoszą się do populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym na terapii dwuskładnikowej lub monoterapii.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz specyfikę rozpatrywanego problemu decyzyjnego w niniejszej AWA zdecydowano się na przedstawienie wyników badań biorównoważności zaprezentowanych w APD Wnioskodawcy. Przedstawiono również wyniki części badań RWE z AKL Wnioskodawcy.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do AWA

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania biorównoważności			
Gao 2023	Badanie miało charakter jednoośrodkowego, otwartego, randomizowanego, trójokresowego, sześciomiesięcznego badania krzyżowego fazy I. W badaniu oceniano trzy interwencje: - pojedyncze podanie doustne tabletki: perindopryl arginina 5 mg/ indapamid 1,25 mg/ amlodypina 5 mg, - jednej tabletki perindopryl tert-butyloaminy 4 mg / indapamid 1,25 mg, - oraz jednej tabletki: amlodypiny 5 mg. Każdego uczestnika zrandomizowano do jednej z trzech sekwencyjnych faz leczenia — okres 1, okres 2 i okres 3 — z 3-tygodniowym okresem wymywania pomiędzy kolejnymi podaniami.	Do badania włączono 42 zdrowych mężczyzn.	Ocena farmakokinetyki: - C_{max} – maksymalne stężenie leku w osoczu; - AUC_{0-t} – pole pod krzywą stężenie-czas od podania do ostatniego oznaczalnego pomiaru; - AUC_{0-∞} – pole pod krzywą stężenie-czas ekstrapolowane do nieskończoności; - t_{max} – czas osiągnięcia C_{max}; - t_{1/2} – okres półtrwania; - AUC%Extrap – procent AUC uzyskany przez ekstrapolację; - Tlag – czas opóźnienia wchłaniania. Ocena bezpieczeństwa.
PKH-06593-001	Randomizowane, jednorazowe, dwukrotne, dwusekwencyjne badanie krzyżowe biorównoważności przeprowadzone na czczo. Porównywane interwencje: - jedna tabletka (5/1,25/10 mg), - jedna tabletka (perindopryl 5 mg / indapamid 1,25 mg) + jedna tabletka (amlodypina 10 mg). Schemat obejmował 2 okresy dawkowania rozdzielone 3-tygodniowym okresem wymywania.	Do badania włączono 36 zdrowych mężczyzn w wieku 18–40 lat. 31 uczestników ukończyło oba okresy i zostało uwzględnionych w analizie farmakokinetycznej.	Ocena farmakokinetyki: - AUC₇₂ – pole pod krzywą zależności stężenia od czasu od podania leku do 72 godzin; - AUC_{last} – pole pod krzywą stężenie-czas do ostatniego oznaczalnego stężenia leku; - C_{max} – maksymalne obserwowane stężenie leku w osoczu po podaniu; - t_{max} – czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego (C_{max}).
PKH-06593-002	Randomizowane, jednorazowe, dwukrotne, dwusekwencyjne badanie	Do badania włączono 33 zdrowych mężczyzn w wieku 19–46 lat. 31 uczestników ukończyło oba okresy	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	krzyżowe biorównoważności przeprowadzono na czczo. Porównywane interwencje: - jedna tabletkę (10/2,5/5 mg), - jedna tabletkę (peryndopryl 10 mg/indapamid 2,5 mg) + jedna tabletkę (amlodypina 5 mg). Schemat obejmował 2 okresy dawkowania rozdzielone 3-tygodniowym okresem wymywania.	i zostało uwzględnionych w analizie farmakokinetycznej.	
PKH-06593-003	Randomizowane, jednorazowe, dwukrotne, dwusekwencyjne badanie krzyżowe biorównoważności przeprowadzono na czczo. Porównywane interwencje: - jedna tabletkę (10/2,5/10 mg), - jedna tabletkę (peryndopryl 10 mg / indapamid 2,5 mg) + jedna tabletkę (amlodypina 10 mg). Schemat obejmował 2 okresy dawkowania rozdzielone 3-tygodniowym okresem wymywania.	Do badania włączono 35 zdrowych mężczyzn w wieku 18–42 lat. 3 wycofano z przyczyn niemedycznych; 32 uwzględniono w analizie farmakokinetycznej.	
PKH-06593-007	Randomizowane, jednorazowe, dwukrotne, dwusekwencyjne badanie krzyżowe biorównoważności przeprowadzono na czczo. Porównywane interwencje: - jedna tabletkę (5/1,25/10 mg), - jedna tabletkę (peryndopryl 5 mg / indapamid 1,25 mg) + jedna tabletkę (amlodypina 10 mg). Schemat obejmował 2 okresy dawkowania rozdzielone 3-tygodniowym okresem wymywania.	Do badania włączono 53 zdrowych mężczyzn w wieku 20–44 lat. 52 uczestników ukończyło oba okresy i zostało uwzględnionych w analizie farmakokinetycznej.	
Rzeczywista praktyka kliniczna (real world evidence, RWE)			
Borghi 2023	Retrospektywna analiza obserwacyjna z wykorzystaniem administracyjnych baz danych obejmujących około 11% populacji Włoch. Ocenie pod kątem kwalifikacji leczenia poddano wszystkich dorosłych pacjentów leczonych preparatem PER/IND/AML w postaci pojedynczej tabletki w latach 2010-2020. Pacjent musiał otrzymywać PER/IND + AML (peryndopryl/indapamid w jednej tabletkie + amlodypina w oddzielnej tabletkie) w okresie 12 miesięcy przed datą indeksową (data pierwszego odnotowania recepty na lek złożony trójskładnikowy). Pacjent musiał mieć przepisywaną terapię PER/IND/AML SPC przez 6 miesięcy obserwacji (follow-up) po dacie indeksowej (data pierwszego odnotowania recepty na lek złożony trójskładnikowy).	Kryteria wyłączenia Pacjenci, którzy w ciągu 6 miesięcy obserwacji zmarli lub przenieśli się do innego regionu. Liczebność N=158 os.	Ocena przestrzegania zaleceń leczenia z wykorzystaniem PDC (proportion of days covered): - adherencja prawidłowa (PDC $\geq 80\%$), - częściowa adherencja (PDC 40-79%), - brak adherencji (PDC $< 40\%$). PDC: odsetek dni okresu obserwacji, w których pacjent był zaopatrzony w lek na podstawie danych o realizacji recept.
Snyman 2024	Retrospektywna analiza obserwacyjna z wykorzystaniem administracyjnych baz danych obejmujących około 7 mln pacjentów z Włoch.	Kryteria wyłączenia pacjentów, którym w okresie badania wydano tylko jedną receptę na preparat SPC,	Adherence (przestrzeganie leczenia) – oceniane za pomocą wskaźnika PDC. Pacjentów klasyfikowano jako:

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Cel: ocena zmiany przestrzegania zaleconego leczenia farmakologicznego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych skojarzeniem PER + IND + AML w postaci kombinacji wielotabletkowej (dwie lub trzy tabletki) (kohorta wielotabletkowa) lub preparatem PER/IND/AML w postaci pojedynczej tabletki (kohorta jednotabletkowa), a także porównanie wyników leczenia i kosztów opieki zdrowotnej pomiędzy obiema grupami. Okres badania: lata 2010-2020. Wszyscy dorośli pacjenci leczeni preparatem PER/IND/AML jako SPC zostali włączeni do kohorty jednotabletkowej, natomiast pacjenci, którym przepisano te leki w postaci wielu tabletek, zostali przydzieleni do kohorty wielotabletkowej.	- pacjentów, którzy zmarli w ciągu pierwszego roku obserwacji, - pacjentów, którzy przenieśli się do innego regionu w ciągu pierwszego roku obserwacji. Liczebność - kohorta jednotabletkowa, N=12 150 os. - kohorta wielotabletkowa, N=6 105 os.	- nieprzestrzegających leczenia: PDC < 40%, - częściowo przestrzegających leczenia: PDC 40-79%, - przestrzegających leczenia: PDC ≥ 80%. Oceniano występowanie następujących zdarzeń po pierwszym roku obserwacji: - śmiertelność całkowita – zgon z dowolnej przyczyny, - zdarzenia sercowo-naczyniowe, - złożony punkt końcowy: zgon + zdarzenie sercowo-naczyniowe. Ekonomiczne punkty końcowe.

Badania biorównoważności

Gao 2023

Geometryczne średnie stosunki dla perindopryl (PER) 5 mg/ indpamid (IND) 1,25 mg/amlodypina (AML) 5 mg względem leczenia referencyjnego obejmującego PER 5/IND 1,25 + AML 5 z 90% przedziałami ufności w każdym ocenianym parametrze mieściły się w standardowym zakresie akceptacji biorównoważności (80-125%), co wskazuje na biorównoważność farmakokinetyczną produktu testowego i referencyjnego.

W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Zgłoszono jedno ciężkie zdarzenie niepożądane: utratę przytomności o umiarkowanym nasileniu, która wystąpiła przed podaniem leku trójskładnikowego i została uznana przez badaczy za niezwiązaną z badanym lekiem.

Badanie PKH-06593-001

Geometryczne średnie stosunki dla PER 5 mg/IND 1,25 mg/AML 10 mg względem leczenia referencyjnego obejmującego PER 5 mg /IND 1,25 mg oraz AML 10 mg, wraz z 90% przedziałami ufności, mieściły się w standardowym zakresie akceptacji biorównoważności (80-125%) dla większości ocenianych parametrów farmakokinetycznych. Wyjątek stanowił parametr C_{max} PER, dla którego 90% przedział ufności wynosił 78,50-95,07% i nie mieścił się w wymaganym zakresie akceptacji. W badaniu PKH-06593-001 nie wykazano biorównoważności dla wszystkich ocenianych parametrów. Przeprowadzono nowe badanie biorównoważności (PKH-06593-007, wyniki poniżej). Wyniki nowego badania mają pierwszeństwo wobec wyników pierwszego badania, ponieważ jego projekt został ulepszony. W związku z tym produkt PER 5 mg/IND 1,25 mg /AML 10 mg jest akceptowalny z punktu widzenia farmakokinetycznego.

Badanie PKH-06593-007

Geometryczne średnie stosunki dla PER 5 mg/IND 1,25 mg/AML 10 mg względem leczenia referencyjnego obejmującego PER 5/IND 1,25 + AML 10, wraz z 90% przedziałami ufności, w każdym ocenianym parametrze mieściły się w standardowym zakresie akceptacji biorównoważności (80-125%), co wskazuje na biorównoważność farmakokinetyczną produktu testowego i referencyjnego.

Badanie PKH-06593-002

Geometryczne średnie stosunki dla PER 10 mg/IND 2,5 mg/AML 5 mg względem leczenia referencyjnego obejmującego PER 10/IND 2,5 + AML 5, wraz z 90% przedziałami ufności, w każdym ocenianym parametrze mieściły się w standardowym zakresie akceptacji biorównoważności (80-125%), co wskazuje na biorównoważność farmakokinetyczną produktu testowego i referencyjnego.

Badanie PKH-06593-003

Wszystkie kluczowe wskaźniki ekspozycji (AUC) i szybkości wchłaniania (C_{max}) mają 90% CI w granicach akceptacji 80-125%, co potwierdza biorównoważność farmakokinetyczną PER 10 mg/IND 2,5 mg/AML 10 mg względem leczenia referencyjnego obejmującego PER 10/IND 2,5 + AML 10.

Szczegółowe wyniki badań biorównoważności przedstawiono w APD Wnioskodawcy na str. 48-55.

4.1.1.2. Ocena badań

W ramach przeglądu systematycznego, Wnioskodawca nie odnalazł badań oceniających skuteczności i bezpieczeństwo spełniających kryteria włączenia odpowiadających zarejestrowanemu wskazaniu. Wszystkie z badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo, część dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej (real world evidence, RWE) oraz opracowanie wtórne przedstawione w AKL Wnioskodawcy odnoszą się do populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym na terapii dwuskładnikowej lub monoterapii.

Jakość badań przedstawiających dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (real world evidence, RWE), opisane w niniejszej AWA, zostały ocenione według skali NOS (Newcastle-Ottawa Scale):

- Borghi 2023: 7/9 pkt – badanie wysokiej jakości (utrata punktów w domenie: czynniki zakłócające),
- Snyman 2024: 8/9 pkt – badanie wysokiej jakości (utrata punktu w domenie: czynniki zakłócające).

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Nie dotyczy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Analiza skuteczności klinicznej

Nie dotyczy.

Dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)

Borghi 2023

Odsetek pacjentów przestrzegających zaleceń terapeutycznych był istotnie wyższy w przypadku stosowania preparatu złożonego PER/IND/AML w jednej tabletkie niż w przypadku stosowania skojarzenia PER/IND + AML (75,3% vs 44,3%, $p<0,05$).

Pacjentów częściowo przestrzegających zaleceń terapeutycznych stwierdzano częściej podczas stosowania PER/IND + AML (38,0%) niż podczas stosowania preparatu w jednej tabletkie (10,1%) ($p<0,001$), natomiast odsetek pacjentów słabo przestrzegających zaleceń terapeutycznych był niższy w przypadku preparatu w jednej tabletkie (14,6%) niż w przypadku PER/IND + AML (17,7%) ($p<0,001$).

Tabela 7. Odsetek pacjentów osiągających określony poziom adherencji w 6 miesiącu przed i po zamianie leczenia na produkt złożony

Kategoria PDC	PER/IND+AML	PER/IND/AML	p-wartość
Adherentni ($\geq 80\%$)	44,3%	75,3%	$<0,05$
Częściowo adherentni (40-79%)	38,0%	10,1%	$<0,001$
Nieadherentni ($<40\%$)	17,7%	14,6%	$<0,001$

Snyman 2024

Odsetek pacjentów przestrzegających leczenia (PDC $\geq 80\%$) był istotnie większy w kohorcie jednotabletkowej niż w kohorcie otrzymującej leczenie w postaci kombinacji wielotabletkowej (59,9% vs 26,9%; $p<0,001$).

Odpowiednio, w kohorcie wielotabletkowej odnotowano większy odsetek pacjentów nieprzestrzegających leczenia w porównaniu z kohortą jednotabletkową (54,0% vs 20,8%; $p<0,001$). Natomiast podobne wartości obserwowano w odniesieniu do częściowego przestrzegania leczenia (19% w obu kohortach).

Tabela 8. Odsetek pacjentów osiągających określony poziom adherencji w 1 roku

Kategoria PDC	Kombinacja wielotabletkowa	PER/IND/AML	p-wartość
Adherentni ($\geq 80\%$)	26,9%	59,9%	<0,001
Częściowo adherentni (40-79%)	19,0%	19,0%	<0,001
Nieadherentni (<40%)	54,0%	20,8%	<0,001

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa w badaniach klinicznych

Nie dotyczy.

Dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)

Borghi 2023

Nie oceniano.

Snyman 2024

U pacjentów, którym przepisano leczenie w postaci pojedynczej tabletki odnotowano niższą częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe. Wskaźnik ten wynosił 105,8 na 1 000 osobo-lat (średni okres obserwacji $1,6 \pm 0,9$ roku) w kohorcie jednotabletkowej, w porównaniu z 139,0 na 1 000 osobo-lat (średni okres obserwacji $3,0 \pm 2,2$ roku) u pacjentów stosujących leczenie wielotabletkowe ($p < 0,001$).

Po pierwszym roku obserwacji wskaźnik śmiertelności był niższy w kohorcie jednotabletkowej (29,9 na 1 000 osobo-lat, średni okres obserwacji $1,6 \pm 0,9$ roku) niż w kohorcie wielotabletkowej (33,7 na 1 000 osobo-lat, średni okres obserwacji $3,3 \pm 2,3$ roku) ($p < 0,05$).

Tabela 9. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania Snyman 2024

Punkt końcowy	Kombinacja wielotabletkowa	PER/IND/AML	p-wartość
Śmiertelność całkowita (po 1. roku obserwacji) – częstość	33,7/1 000 osobo-lat	29,9/1 000 osobo-lat	<0,05
Zgon + zdarzenie sercowo-naczyniowe (po 1. roku obserwacji) – częstość	139,0/1 000 osobo-lat	105,8/1 000 osobo-lat	<0,001

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania perindoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach jak w ocenianych technologiach.

Porównywane interwencje

Peryndopryl/indapamid/amlodypina (w produkcie złożonym Triplixam) porównano ze stosowaniem perindoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca przedstawił także porównanie z leczeniem skojarzonym perindoprilum + indapamidum + amlodipinum we wszystkich objętych refundacją prezentacjach zgodnych z poszczególnymi dawkami substancji we wnioskowanej technologii (terapia trzema oddzielnymi tabletkami, terapia dwoma tabletkami – perindopryl/indapamid + amlodypina oraz terapia dwoma tabletkami – perindopryl/amlodypina + indapamid).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 30-dniowy horyzont czasowy.

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. 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 (pozostałe kategorie kosztowe uznano za nieróżniące). Nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka (risk sharing scheme, RSS). Brak dyskontowania ze względu na horyzont poniżej 1 roku.

W analizie podstawowej wnioskodawca założył włączenie produktu leczniczego Triplixam do grupy limitowej 44.0 (Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone). W ramach analizy wrażliwości przetestowano włączenie do grupy 36.0 (Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe) oraz utworzenie nowej grupy limitowej.

Użyteczności stanów zdrowia

Przyjęto założenie, że wartości użyteczności dla populacji z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym są takie same jak w populacji ogólnej. Wartości użyteczności uzyskane z badania Golicki 2021 pomniejszono o dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. Na podstawie wyników badania RCT, przyjęto, że 65,4% pacjentów stosujących terapię złożoną z peryndopryl/indapamid/amlodypina uzyskuje kontrolę ciśnienia tętniczego. W analizie założono, że oba porównywane schematy (trzy substancje podawane w jednej tabletce vs dwie substancje podawane w jednej tabletce i trzecia substancja w oddzielnej tabletce) charakteryzują się porównywalną skutecznością, w związku z czym w przypadku obu porównywanych interwencji przyjęto takie same dane dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę nadciśnienia tętniczego.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 10. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia na liście D2 [PLN]

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Triplixam	peryndopryl/indapamid + amlodypina	Triplixam	peryndopryl/indapamid + amlodypina
Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg				
Koszt leczenia				
Różnica kosztów				
Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg				
Koszt leczenia				
Różnica kosztów				
Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg				
Koszt leczenia				
Różnica kosztów				
Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg				
Koszt leczenia				
Różnica kosztów				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktów Triplixam w miejsce peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie wiąże się z oszczędnościami z perspektywy NFZ w przypadku każdego z opakowań. Jednocześnie należy mieć na uwadze, iż wynika to z braku uwzględnienia produktu Triplixam na wykazie D2, podczas gdy technologie alternatywne obecnie są dostępne w ramach tego wykazu. Z perspektywy NFZ oszczędności w horyzoncie 30-dniowym wynoszą

Z perspektywy wspólnej stosowanie produktów Triplixam w miejsce peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie wiąże się z dodatkowymi kosztami w horyzoncie 30-dniowym, wynoszącymi

Wyniki uwzględniające włączenie produktów Triplixam na wykaz D2 (65+) przedstawiono w ramach analizy wrażliwości (rozdz. 5.2.3 niniejszej AWA).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wartości cen zbytu netto produktów leczniczych Triplixam, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania przedstawiono w poniższej tabeli.

W przypadku, gdy koszt stosowania produktu Triplixam jest niższy niż koszt terapii peryndopryl/indapamid + amlodypina w oddzielnych tabletkach oraz nie zostanie uwzględniona opcja wejścia leku na listę 65+ nie ma możliwości obliczenia ceny progowej z perspektywy NFZ. Limit finansowania w takiej sytuacji nie zależy od CZN ocenianej technologii, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym CZN może być teoretycznie dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny).

Wyniki oszacowań CZN z perspektywy wspólnej nie są zależne od uwzględnienia ocenianej technologii w części D2 Wykazu (tj. wyniki są identyczne). Poniżej przedstawiono wyniki dla analizy podstawowej oraz poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości, w tym wariantu uwzględniającego objęcie produktu wykazem D2.

Tabela 11. Wyniki obliczenia CZN leku Triplixam

Triplixam (postać)	Perspektywa płatnika [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Grupa limitowa 44.0 (podstawowy)		
5 mg/1,25 mg/5 mg		
5 mg/1,25 mg/10 mg		
10 mg/2,5 mg/5 mg		
10 mg/2,5 mg/10 mg		
Uwzględnienie na wykazie D2 (65+ preparatu Triplixam)		
5 mg/1,25 mg/5 mg		
5 mg/1,25 mg/10 mg		
10 mg/2,5 mg/5 mg		
10 mg/2,5 mg/10 mg		
Grupa limitowa 36.0		
5 mg/1,25 mg/5 mg		
5 mg/1,25 mg/10 mg		
10 mg/2,5 mg/5 mg		
10 mg/2,5 mg/10 mg		
Nowa grupa limitowa		
5 mg/1,25 mg/5 mg		
5 mg/1,25 mg/10 mg		
10 mg/2,5 mg/5 mg		
10 mg/2,5 mg/10 mg		
Dodatkowy wariant zawierający alternatywny komparator (perindoprilum + indapamidum + amlodipinum we wszystkich objętych refundacją prezentacjach)		
5 mg/1,25 mg/5 mg		
5 mg/1,25 mg/10 mg		
10 mg/2,5 mg/5 mg		
10 mg/2,5 mg/10 mg		

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE Wnioskodawcy przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazują na dużą zmienność wyników modelu.

Największy wpływ na wyniki z perspektywy NFZ, wraz ze zmianą wnioskowania (w przypadku wybranych prezentacji), odnotowano przy uwzględnieniu ocenianej technologii na wykazie D2 (65+) oraz przy utworzeniu nowej grupy limitowej. Uwzględnienie powyższych założeń wiązało się ze znaczną zmianą kosztów inkrementalnych (od -69,6% do -148,8%), w przypadku części prezentacji także zmianą wnioskowania względem scenariusza podstawowego (tj. dodatkowe koszty NFZ zamiast oszczędności).

W przypadku analizy włączenia do grupy limitowej 36.0 oraz uwzględnienia w ramach komparatora kosztów innych połączeń peryndopryl, indapamidu i amlodypina niż wskazanych w ChPL Triplixam nie odnotowano zmiany wnioskowania, a różnice w kosztach inkrementalnych nie przekraczały 20%.

W przypadku perspektywy wspólnej, w większości analizowanych scenariuszy koszty terapii preparatem Triplixam pozostają wyższe od kosztów terapii preparatami peryndoprylu/indapamidu + amlodypiny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi, poza scenariuszem dodatkowym (uwzględniającym wszystkie refundowane preparaty zawierające peryndopryl, indapamid oraz amlodypinę), gdzie koszty terapii preparatem Triplixam dla prezentacji 5 mg/1,25 mg/10 mg oraz 10 mg/2,5 mg/10 mg są niższe od kosztów terapii preparatami peryndoprylu/indapamidu + amlodypiny podawanymi oddzielnie.

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?	NIE	Wykonano CMA, ze względu na wykazanie biorównoważności względem stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie. Wybór zasadny.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika 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, przegląd systematyczny został przeprowadzony poprawnie.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przyjęty horyzont nie przekracza 1 roku.
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 scenariuszową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów. Mając na uwadze wnioskowane wskazanie (zastosowanie wnioskowanej technologii u pacjentów skutecznie leczonych skojarzeniem perindoprylu, indapamidu oraz amlodypiny) oraz wykazanie biorównoważności technologii wnioskowanej oraz alternatywnej, w opinii analityków Agencji dobór techniki analitycznej jest właściwy. Do głównych ograniczeń analizy wskazanych przez wnioskodawcę należą przede wszystkim niepewności dotyczące wpisania leku na listę 65+ oraz kwalifikację do grupy limitowej.

Dodatkowo, pewnym ograniczeniem oszacowań jest niepewność dotycząca kosztów komparatorów. Mając na uwadze, iż do leczenia Triplixamem mogliby być włączani również pacjenci stosujący te same substancje, jednak w innych połączeniach lekowych niż wskazano w ChPL, Wnioskodawca przedstawił także dodatkowy wariant oszacowań, w którym koszty komparatorów obliczono jako średnią ważoną kosztów wszystkich połączeń lekowych (amlodypina, perindopryl, indapamid), przy czym jako wagi przyjęto udziały rynkowe preparatów zawierających perindopryl.

Mając na uwadze wykazaną biorównoważność interwencji oraz komparatora, a także zastosowaną technikę analityczną (CMA), ograniczenia dotyczące przyjętych wag użyteczności nie są istotne w ramach niniejszej analizy.

Kluczowy wpływ na wyniki analizy ma włączenie do nowej grupy limitowej oraz decyzja o włączeniu na część D2 Wykazu. Uwzględnienie powyższych założeń wiązało się ze znaczną zmianą kosztów inkrementalnych w tym, w przypadku części prezentacji także zmianą wnioskowania względem scenariusza podstawowego (tj. dodatkowe koszty NFZ zamiast oszczędności).

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną w ramach której nie stwierdzono błędów w modelu, natomiast ze względu na uwzględnienie w modelu jedynie danych kosztowych, odstąpiono od przeprowadzania walidacji zewnętrznej. W ramach walidacji konwergencji odnaleziono analizę ekonomiczną, w której porównano terapię w postaci pojedynczej tabletki zawierającej perindopryl, indapamid i amlodypinę z terapią polegającą na podawaniu tych substancji w postaci trzech oddzielnych preparatów. W publikacji wykazano, że leczenie SPC jest opcją dominującą w porównaniu do komparatora.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Pomimo wskazania na błąd w oszacowaniu ceny progowej w analizie wnioskodawcy, nie został on skorygowany w ramach uzupełnienia. Tym samym oszacowanie cen progowych wymagało korekty przez analityków Agencji. Pozostały zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych błędów w modelu, wpływających na przedstawione wyniki.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe oszacowania cen progowych, które przedstawiono w rozdziale 5.2.2 niniejszej AWA.

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 wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz przedstawiono analizę dopłat pacjentów.

Horyzont czasowy

2-letni horyzont czasowy. Za pierwszy rok analizy przyjęto rok 2027.

Struktura modelu

Model został wykonany przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel, na podstawie założeń i wartości parametrów modelu ekonomicznego. Model obejmuje wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny, maksymalny oraz analizę wrażliwości. Oszacowania kosztu wnioskowanej technologii wykonano z uwzględnieniem kwalifikacji do grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania perindoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach jak w produkcie leczniczym Triplixam.

Udziały w rynku

Wnioskodawca założył stopniowe zwiększanie udziałów w rynku w przypadku objęcia leku refundacją, tj. 16,67% pacjentów zacznie stosować ocenianą technologię w I miesiącu po objęciu refundacją. Odsetek pacjentów będzie co miesiąc wzrastał aż do przejścia 100% rynku

Uwzględnione koszty

Analiza uwzględnia jedynie koszty bezpośrednie, tj. koszt technologii lekowej z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

W analizie podstawowej Wnioskodawca do obliczeń wpływu na budżet uwzględnił komparatory zawierające amlodypinę (mono) + peryndopryl / indapamid (produkt złożony) w odpowiednich dawkach.

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy (wariant podstawowy) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne		
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe		
Koszty sumaryczne	- 7,24	- 10,10

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet z perspektywy publicznego płatnika (koszty NFZ uwzględniają refundację w ramach wykazu A1, bez umieszczenia wnioskowanej technologii na wykazie D2) wskazują na oszczędności wynoszące odpowiednio ok. 7,2 mln PLN i 10,1 mln PLN w 1. i 2. roku analizy.

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na wysokość odpłatności pacjenta w wariantcie podstawowym: oszacowania Wnioskodawcy bez uwzględnienia wykazu D2

Prezentacja leku	Scenariusz obecny (peryndopryl / indapamid (combo) + amlodypina)	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne
Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg			
Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg			
Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg			
Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg			

Uwzględniając wysokości odpłatności pacjenta, koszty inkrementalne będą wynosić odpowiednio od w okresie 30 dni, w zależności od prezentacji leku.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości wpływu na budżet publicznego płatnika Wnioskodawca zaprezentował szczegółowe wyniki w wariantcie minimalnym i maksymalnym, alternatywnych grupach limitowych oraz z uwzględnieniem objęcia refundacją produktu Triplixam na wykazie leków wydawanych bezpłatnie pacjentom 65+ (D2). We wszystkich oszacowaniach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne koszty komparatorów, również w wariantcie podstawowym. Komparatory uwzględnione w obliczeniach zawierały: amlodypinę (mono), peryndopryl / indapamid (produkt złożony), peryndopryl (mono), indapamid (mono), peryndopryl / amlodypina (produkt złożony) w odpowiednich dla Triplixamu dawkach.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki AWB w wariantach [mln PLN]

Wariant	Wydatki NFZ	
	I rok	II rok
Minimalny	- 7,90	- 11,07
Podstawowy	- 8,51	- 11,87
Maksymalny	- 9,11	- 12,66
Grupa limitowa 36.0	- 7,98	- 11,13
Nowa grupa limitowa	- 0,85	- 1,14
Grupa limitowa 44.0 + D2	- 1,67	- 2,32

Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy wskazują, iż najmniejsze oszczędności dla publicznego płatnika przyniesie utworzenie odrębnej grupy limitowej. W zależności od rozpatrywanego wariantu oszczędności NFZ w I roku wyniosą od 0,8 do 9,1 mln PLN, w II roku od 1,1 do 12,7 mln PLN.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na wysokość odpłatności pacjenta

Prezentacja leku	Scenariusz obecny tj. wszystkie produkty zawierające: perindopryl / indapamid / amlodypina	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne
Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg			
Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg			
Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg			
Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg			

Analiza wrażliwości biorąca pod uwagę większą liczbę komparatorów wskazuje też na szerszy zakres kosztów inkrementalnych ponoszonych przez pacjentów, tj. od [] w okresie 30 dni, w zależności od prezentacji leku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 18. 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?	NIE	Oszacowania wielkości populacji opierają się na danych dotyczących jedynie pacjentów już stosujących w ramach refundacji produkty zawierające: amlodypinę (mono), perindopryl / indapamid (produkt złożony). Oszacowania pomijają populację pacjentów stosujących produkt Triplixam poza systemem refundacji, tj. []
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy.
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?	NIE	Biorąc pod uwagę pominięcie w oszacowaniach ponad [] pacjentów aktualnie stosujących wnioskowaną technologię, założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku należy uznać za niespójne.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Założenia wnioskodawcy w analizie są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem zadeklarowanych dostaw. Zgodnie z art. 25 ust. 4 ustawy o refundacji zobowiązanie rocznej wielkości dostaw powinno wynosić nie mniej niż 110% szacowanej rocznej populacji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca szacując wielkość populacji, która może stosować wnioskowaną technologię oparł się na prognozach danych NFZ dotyczących refundacji produktów zawierających amlodypinę (mono) oraz peryndopryl + indapamid (produkt złożony) o tożsamych dawkach oraz danych o kopreskrypcji preparatów złożonych peryndopryl + indapamid i preparatów amlodypiny. Została pominięta populacja pacjentów stosujących dostępny poza systemem refundacji produkt złożony Triplixam. Analitycy Agencji uznają ten parametr oraz wpisanie ocenianej terapii na wykaz D2 za mające największy wpływ na wynik analizy wpływu na budżet oraz na wnioskowanie.

Tym samym w rozdz. 6.3.2. niniejszej AWA przedstawiono oszacowania własne Analityków Agencji, w których uwzględniono liczebność populacji docelowej obejmującej również populację aktualnie stosującą produkt Triplixam. Należy podkreślić, iż zgodnie z danymi pochodzącymi ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ oszacowana na podstawie wypisywanych recept na lek Triplixam w latach 2020 – 2025 średnia liczba pacjentolat wynosiła 172 492.

Analitycy Agencji uznają za zasadny założony przez Wnioskodawcę poziom odpłatności oraz finansowanie wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone.

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- niepewność związana z oszacowaniem wielkości docelowej populacji pacjentów – oszacowanie na podstawie refundacji preparatów zawierających amlodypinę, peryndopryl + indapamid oraz danych dotyczących kopreskrypcji. Wnioskodawca nie uwzględnił populacji pacjentów, którzy już stosują nierefundowany, oceniany produkt. Przyjęcie takiego założenia może zaniżać zarówno wielkość populacji jak i koszty;
- niepewność dotycząca wpisania leku na listę 65+ - wpływ na wysokość odpłatności pacjentów stosujących wnioskowaną technologię oraz wysokość wydatków ponoszonych przez publicznego płatnika;
- niepewność dotycząca odsetka pacjentów 65+ - wpływ na wysokość odpłatności pacjentów stosujących wnioskowaną technologię oraz wysokość wydatków ponoszonych przez publicznego płatnika;
- niepewność wynikająca z zastosowania w oszacowaniach ważonych kosztów komparatorów. Wpływ na wysokość wydatków ponoszonych przez publicznego płatnika;
- niepewność dotycząca kwalifikacji do grupy limitowej. Wpływ na wysokość wydatków ponoszonych przez publicznego płatnika oraz pacjentów.

Analitycy Agencji zwracają uwagę na dodatkowe ograniczenia analizy:

- niepewność dotyczącą ceny zbytu netto (etap negocjacji z Komisją Ekonomiczną) oraz dalszych obliczeń cenowych w związku z kwalifikacją wnioskowanego leku do grupy limitowej – wpływ na wysokość odpłatności pacjenta oraz wysokość wydatków ponoszonych przez publicznego płatnika;
- dynamiczna sytuacja w zakresie ustalania równowagi rynkowej dotyczącej odsetka pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w odniesieniu do komparatorów przy założeniu wydania decyzji o refundacji jedynie w ramach wykazu A1. Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie Rejestry e-zdrowie zarejestrowanych jest 5 produktów firm farmaceutycznych zawierających amlodypinę + peryndopryl + indapamid. Zidentyfikowano również rejestrację Triplixamu przez dwóch importerów równoległych. Objęcie refundacją kolejnych produktów na liście A1 przy braku objęcia refundacją w ramach wykazu D2 wpłynie na wybory pacjentów wynikające z wysokości odpłatności;
- niepewność oszacowań wynikająca z braku zastosowania zaokrągleń do pełnych liczb opakowań, pacjentów lub też stosowania innych parametrów jako pełne liczby np. 365 zamiast 365,25.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

W oszacowaniach własnych Agencji uwzględniono alternatywne wartości dla kluczowych parametrów. W oszacowaniach wpływu na budżet Wnioskodawca wziął pod uwagę tylko populację pacjentów wyznaczoną na podstawie danych NFZ z 2025 r. dla produktów refundowanych zawierających amlodypinę, peryndopryl + indapamid oraz danych dotyczących kopreskrypcji. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając dodatkowo populację pacjentów stosujących produkt Triplixam poza systemem refundacji wskazaną w oszacowaniach Wnioskodawcy (). Liczba pacjentów wskazana przez Wnioskodawcę jest zbliżona do danych pochodzących ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ. W scenariuszu nowym przyjęto wartości z AWA *Ladinorm*, tj. w I roku po objęciu refundacją 60% pacjentów aktualnie stosujących lek przejdzie na lek refundowany Triplixam, w II roku odsetek ten będzie wynosił 77%. Utrzymano stosunek udziałów poszczególnych dawek ocenianej technologii z analiz HTA Wnioskodawcy.

Analitycy Agencji dodatkowo przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające rozkład udziałów poszczególnych dawek ocenianej technologii na podstawie wypisanych w 2025 r. recept (dane ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ). Udział poszczególnych dawek ocenianej technologii odbiegał od danych zawartych w analizach HTA Wnioskodawcy. Zadeklarowane udziały i wielkości dostaw dla Triplixam w dawce 10 mg + 2,5 mg + 5 mg były zbliżone z danymi ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ.

Oszacowania Analityków Agencji obarczone są wymienionymi w części 6.3.1 AWA niepewnościami oraz dodatkowo brak pewności co do odsetka przepływu pacjentów stosujących lek Triplixam poza systemem refundacji na refundowany.

Tabela 19. Oszacowania własne analityków Agencji: wyniki analizy wpływu na budżet [mln PLN]

Testowany wariant		Wydatki NFZ	
		I rok	II rok
Analiza podstawowa Wnioskodawcy: refundacja w ramach grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	bez D2 (populacja 65+)	- 7,24	- 10,10
	D2 (populacja 65+)	- 0,40	- 0,55
Obliczenia własne Analityków Agencji: uwzględnienie populacji stosującej nierefundowany Triplixam	grupa limitowa 44.0	- 2,05	- 1,66
	grupa limitowa 44.0 + D2	24,36	39,67
	wszystkie komparatory, grupa limitowa 44.0	- 3,32	- 3,42
	wszystkie komparatory, grupa limitowa 44.0 + D2	23,09	37,90
	udziały leku wg recept, grupa limitowa 44.0	- 1,07	- 0,17
	udziały leku wg recept, grupa limitowa 44.0 + D2	26,77	43,33

Oszacowania własne Analityków Agencji wskazują na zmianę wnioskowania względem wariantu analizy podstawowej Wnioskodawcy uwzględniającej wykaz D2 (65+).

W przypadku podjęcia decyzji przez Ministra Zdrowia o refundacji w grupie limitowej 44.0 uwzględniając przepływ populacji pacjentów stosujących aktualnie lek poza refundacją oraz zidentyfikowany na podstawie danych ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ udział poszczególnych prezentacji leku oszczędności publicznego płatnika będą na poziomie 1,1 - 3,3 mln PLN w I roku. Natomiast w II roku analizy w zależności od wariantu, mogą to być oszczędności rzędu 0,2 - 3,4 mln PLN. Oznacza to zmniejszenie oszczędności po stronie NFZ o 6,1 mln PLN w I roku i o 9,9 mln PLN w II roku.

Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji wskazują na wysoką wrażliwość na założenie dotyczące objęcia ocenianej technologii lekowej wykazem D2 (65+). Przyjęcie tego założenia powoduje zmianę szacowanego wpływu na budżet publicznego płatnika z oszczędności w kierunku dodatkowych kosztów wynoszących ok. 23,1 – 26,8 mln PLN w I roku oraz do ok. 37,9 – 43,3 mln PLN w II roku. Stanowi to dodatkowe obciążenie budżetu NFZ względem wariantu podstawowego o 27,2 mln PLN w I roku oraz 43,9 mln PLN w II roku.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Triplixam (perindopryl+indapamid+amlodypina) u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania perindoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach jak w analizowanym produkcie złożonym przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.07.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: perindopril + indapamide + amlodipine, perindopril / indapamide / amlodipine oraz perindopril and indapamide and amlodipine.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną HAS 2024 dla leku złożonego Triplixam. Wskazano w niej, że połączenie trójkowe w jednej tabletkie przynosi istotną korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania leku, ale brak jest dodatkowej korzyści klinicznej względem technologii opcjonalnych. Wskazano, że jest zalecany w terapii zastępczej w leczeniu samoistnego NT u pacjentów już kontrolowanych przy pomocy perindoprylu z indapamidem, przyjmowanych w jednej tabletkie oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w tych samych dawkach.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Triplixam

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2024	Terapia zastępcza w leczeniu samoistnego NT u pacjentów już kontrolowanych przy pomocy perindoprylu z indapamidem, przyjmowanych w jednej tabletkie oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w tych samych dawkach.	Rekomendacja: pozytywna. Uzasadnienie: • istotna korzyść kliniczna (ze stosowania leku); • brak dodatkowej korzyści klinicznej (względem technologii opcjonalnych), gdyż nie wykazano przewagi nad podawaniem tych leków osobno ani wpływu na śmiertelność, powikłania sercowo-naczyniowe, jakość życia.

* korzystano z tłumaczenia maszynowego

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					
Belgia					
Bułgaria					
Chorwacja					
Cypr					
Czechy					
Dania					
Estonia					
Finlandia					
Francja					
Grecja					
Hiszpania					
Holandia					
Irlandia					
Islandia					
Liechtenstein					
Litwa					
Luksemburg					
Łotwa					
Malta					
Niemcy					
Norwegia					
Portugalia					
Rumunia					
Słowacja					
Słowenia					
Szwajcaria					
Szwecja					
Węgry					
Włochy					

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Triplixam jest finansowany w UE i EFTA (na 30 wskazanych).

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna / AE	Peryndopryl/indapamid/amlodypina (Triplixam) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, Analiza ekonomiczna, Warszawa, lipiec 2026 r.
Analiza kliniczna / AKL	Peryndopryl/indapamid/amlodypina (Triplixam) w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, Analiza kliniczna, Warszawa, marzec 2026 r.
Analiza problemu decyzyjnego / APD	Peryndopryl/indapamid/amlodypina (Triplixam) w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, lipiec 2026 r.
Analiza wpływu na budżet / AWB	Peryndopryl/indapamid/amlodypina (Triplixam) w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, Analiza wpływu na budżet, Warszawa, lipiec 2026 r.

Badania pierwotne i wtórne

Borghi 2023	Borghi C. et al., Adherence to Triple Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine: Findings from Real-World Analysis in Italy, <i>Adv Ther.</i> 2023. 40(4): 1765 1772
Gao 2023	Gao H. et al., Potential pharmacokinetic interactions in fixed-dose combinations of perindopril/indapamide/amlodipine compared with perindopril/indapamide and amlodipine in healthy Chinese volunteers. <i>Acta Materia Medica.</i> 2023. Vol. 2(1):84-95. DOI: 10.15212/AMM-2022-0045
PKH-06593-001	
PKH-06593-002	Public Assessment Report Scientific discussion Triplixam 2.5 mg/0.625 mg/5 mg Triplixam 5 mg/1.25 mg/5 mg Triplixam 5 mg/1.25 mg/10 mg Triplixam 10 mg/2.5 mg/5 mg Triplixam 10 mg/2.5 mg/10 mg, film-coated tablets (perindopril arginine/indapamide/amlodipine) NL/H/2636/001-005/DC Date: 2 July 2014, https://db.cbg-meb.nl/pars/h112146.pdf dostęp online: 29.07.2026 r.
PKH-06593-003	
PKH-06593-007	
Snyman 2024	Snyman J.R. et al., A real-world analysis of outcomes and healthcare costs of patients on perindopril/indapamide/amlodipine single-pill vs. multiple-pill combination in Italy." <i>J Hypertens.</i> 2024. 42(1): 136-142.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AHA/ACC/AA NP/ AAPA/ABC/AC CP/ ACPM/AGS/AMA/ ASPC/NMA/P CNA/ SGIM 2025	Writing Committee Members et al., AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines." <i>Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)</i> vol. 82,10 (2025): e212-e316. doi:10.1161/HYP.0000000000000249 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40811516/ (data dostępu: 27.07.2026 r.)
ESC 2024	McEvoy J.W. et al., ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension." <i>European heart journal</i> vol. 45,38 (2024): 3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39210715/ (data dostępu: 27.07.2026 r.)
ESH 2024	Kreutz R. et al., European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension; <i>European Journal of Internal Medicine</i> , 2024, Volume 126, 1 – 15 https://www.ejinme.com/action/showPdf?pii=S0953-6205%2824%2900238-3 (data dostępu: 27.07.2026 r.)
PTNT/PTK 2024	Prejbisz A. et al., Wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym w Polsce 2024 – stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego; <i>Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce</i> , vol. 10, no. 3-4, 2024, pp. 53–111. https://journals.viamedica.pl/nadcisnienie_tetnicze_w_praktyce/article/view/103769/81068 (data dostępu: 27.07.2026 r.)

HAS 2024 TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/5 mg, 5 mg/1,25 mg/10 mg, 10 mg/2,5 mg/5 mg et 10 mg/2,5 mg/10 mg, périndopril/indapamide/amlodipine, comprimé pelliculé, Nouvelle demande d'inscription, Adopté par la Commission de la transparence le 9 octobre 2024

Pozostałe publikacje

AWA Ramizek Plus Analiza weryfikacyjna nr OTAP.4130.3.2026 z dnia 08.04.2026 r., Wniosek o objęcie refundacją leku Ramizek Plus (ramipryl + fumaran bisoprololu) we wskazaniu: substytucyjne leczenie nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach.

AWA Ladinorm Analiza weryfikacyjna nr OTAP.4130.1.2026 z dnia 08.04.2026 r., Wniosek o objęcie refundacją leku Landinorm (ramipryl + fumaran bisoprololu) we wskazaniu: terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

ChPL
Triplixam Charakterystyka Produktu Leczniczego Triplixam (data dostępu: 27.07.2026 r.)

Golicki 2021 Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2021.