



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Ladinorm (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.**

Analiza weryfikacyjna

OTAP.4130.1.2026

Data ukończenia: 8.04.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Egis Pharmaceuticals PLC

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Egis Pharmaceuticals PLC o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności Egis Pharmaceuticals PLC.

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

Zakres wyłączenia jawności: 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 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Adamed Pharma S.A. oraz Egis Pharmaceuticals PLC.

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Adamed Pharma S.A. oraz Egis Pharmaceuticals PLC.

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACEI	inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ARB	bloker receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor blocker)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BIS	bisoprolol
CCB	blokery kanału wapniowego (ang. calcium channel blockers)
CCS	przewlekłe zespoły wieńcowe (ang. chronic coronary syndrome)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HF	niewydolność serca (ang. heart failure)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KK	Konsultant Krajowy
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NT	nadciśnienie tętnicze
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
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 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)
RAM	ramipryl
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SPC	lek złożony w postaci jednej tabletki (ang. single-pill combination)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)

WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	14
4. Ocena analizy klinicznej	15
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	15
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	15
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	16
4.1.1.2. Ocena badań	17
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	17
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	17
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	17
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	17
5. Ocena analizy ekonomicznej	18
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	18
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	18
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	18
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	19
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	19
5.2.2. Wyniki analizy progowej	19
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	20
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	21
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	22
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	22
6. Ocena analizy wpływu na budżet	24
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	24
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	24
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	24
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	24
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	24
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	26
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	27
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	27
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	28

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	30
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	31
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	32
10.	Źródła	33

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.01.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami
PLR.4500.2623.2025.2.DGO, PLR.4500.2624.2025.2.DGO,
PLR.4500.2625.2025.2.DGO, PLR.4500.2626.2025.2.DGO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 5 mg + 5 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198385;
 - Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 5 mg + 10 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198446;
 - Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 10 mg + 5 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198507;
 - Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 10 mg + 10 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198569;
- Wnioskowane wskazanie:
terapia substytucyjna w leczeniu 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.

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:

- ☐

Grupa limitowa:

- 44.0 Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone lub nowa

Proponowana cena zbytu netto:

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania (tabl.)	Cena zbytu netto [PLN]
Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras (5 mg + 5 mg)	30	
Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras (5 mg + 10 mg)	30	
Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras (10 mg + 5 mg)	30	
Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras (10 mg + 10 mg)	30	

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
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny
Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest
Węgry

Wnioskodawca
Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest
Węgry

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 5 mg + 5 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198385;
- Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 5 mg + 10 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198446;
- Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 10 mg + 5 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198507;
- Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 10 mg + 10 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198569;

we wskazaniu terapia substytucyjna w leczeniu 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. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

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

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Ladinorm

Prezentacja (ramipryl + fumaran bisoprololu)	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
5 mg + 5 mg						
5 mg + 10 mg						
10 mg + 5 mg						
10 mg + 10 mg						

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

Problem zdrowotny

Według ICD-10 nadciśnienie tętnicze (NT) klasyfikowane jest pod kodem ICD10: I10 (nadciśnienie pierwotne, zwane również samoistnym). Charakteryzuje się ono 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. Niekontrolowane 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 (PTNT/PTK 2024).

Liczba pacjentów z NT w Polsce wynosi około 11 milionów i utrzymuje się na stałym poziomie (dane z 2018-2022 r.). W 2021 r. najwięcej pacjentów stosowało leki w monoterapii – 54%, natomiast leki złożone zawierające dwie substancje czynne w postaci SPC (ang. single-pill combination) – 30% (PTNT/PTK 2024).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał terapię skojarzoną ramiprylem oraz bisoprololem w oddzielnych tabletkach jako komparator. Wybór ten został uznany za zasadny i jest zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ankietowanego przez Agencję eksperta: w przypadku konieczności stosowania więcej niż jednego leku należy oferować pacjentom SPC w celu zwiększenia adherencji.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię 1 eksperta klinicznego: prof. dr hab. Waldemara Banasiaka KK w dziedzinie kardiologii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Konsultant Krajowy zwraca uwagę, iż jedynie niewydolność serca z obniżoną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową oraz nasilone komorowe zaburzenia rytmu serca stanowią silne wskazania do stosowania terapii β -blokerami – nadciśnienie tętnicze współistniejące z przewlekłym zespołem wieńcowym może być podstawą do ich stosowania. Natomiast współistnienie udaru mózgu lub stanu po udarze, cukrzyca, a także miażdżyca tętnic obwodowych nie stanowią wskazania do terapii. Prof. Banasiak wskazuje, że największą korzyść z terapii odniosą młodszy pacjenci oraz mający problem ze stosowaniem terapii wielowiekowej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej włączono 2 badania (Sus 2022) oceniające biorównoważność leku złożonego RAM 10 mg + BIS 10 mg z terapią skojarzoną w oddzielnych podaniach RAM 10 mg + BIS 10 mg oraz RAM 5 mg + BIS 10 mg w populacji zdrowych pacjentów. Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące oceny interakcji lek-lek preparatu złożonego RAM 10 mg + BIS 10 mg z monoterapią RAM 10 mg oraz BIS 10 mg w postaci oddzielnych tabletek. Wyniki badania wskazują na biorównoważność terapii złożonej względem preparatów podawanych w oddzielnych tabletkach.

Analiza bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna

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

Wnioskodawca zastosował analizę minimalizacji kosztów w 30 dniowym horyzoncie czasowym. W ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył, iż Ladinorm zostanie włączony do grupy limitowej 44.0 Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone. Przedstawiono wyniki bez uwzględnienia włączenia ocenianej interwencji oraz produktów jednoskładnikowych do części D2 Wykazu.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Ladinorm w miejsce stosowania dwóch oddzielnych tabletek RAM + BIS w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej jest odpowiednio:

- tańsze [] i droższe [] (dla prezentacji 5 mg + 5 mg);
- tańsze [] (5 mg + 10 mg);
- tańsze [] i droższe [] (10 mg + 5 mg);
- tańsze [] (10 mg + 10 mg).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki, w których uwzględniono włączenie produktów Ladinorm na listę D2 wykazu. Stosowanie ocenianych interwencji w miejsce produktów w oddzielnych tabletkach w zależności od opakowania wiąże się z oszczędnościami z perspektywy NFZ (Ladinorm 5 mg + 10 mg w wysokości []; Ladinorm 10 mg + 10 mg []) lub dodatkowymi wydatkami (Ladinorm 5 mg + 5 mg []; Ladinorm 10 mg + 5 mg []).

Z perspektywy wspólnej, w zależności od prezentacji oszacowane wyniki wahają się od oszczędności w wysokości [] do dodatkowych wydatków w wysokości [].

Największy wpływ na wydatki miała kwalifikacja leku Ladinorm do konkretnej grupy limitowej: 40.0 Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego, 44.0 Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone oraz utworzenia nowej grupy limitowej.

Przeprowadzono dodatkowo obliczenia własne, w których uwzględniono kluczowe parametry. [] produkty Ladinorm, ceny zbytu netto, liczby opakowań produktu Ladinorm wynikające z analiz wnioskodawcy, zaktualizowano ceny produktów złożonych nierefundowanych zawierających te same substancje czynne oraz równoważne dawki. Podobnie jak w ramach analizy dla produktów Ramizek Plus założono, iż jedynie część pacjentów, tj. [] w 1. oraz [] w 2. roku analizy, stosujących lek nierefundowany w scenariuszu nowym będzie stosowała refundowany produkt Ladinorm. Wyniki uzyskane dla rocznego horyzontu czasowego dla średniej ważonej udziałami wszystkich prezentacji produktów wskazują, iż terapia preparatem Ladinorm odpowiednio w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej jest:

- tańsza o [] i droższa o [] (przy uwzględnieniu leku w grupie limitowej 44.0);
- tańsza o [] (przy uwzględnieniu leku w grupie limitowej 40.0);
- droższa o [] (przy uwzględnieniu leku w nowej grupie limitowej).

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność związana z włączeniem ocenianych technologii na część D2 Wykazu oraz założenie zmiany CZN w zależności od grupy limitowej do jakiej byłyby włączane produkty Ladinorm. Pozostałe ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę uznano za niewpływające istotnie na wyniki analizy.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

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

Wnioskodawca szacując wielkość populacji, która może stosować wnioskowaną technologię

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone na wykazie A1 będzie generować:

- oszczędności wydatków z perspektywy płatnika publicznego:
 - 1 326 246 PLN w 1. roku;
 - 1 371 725 PLN w 2. roku.
- wzrost wydatków z perspektywy pacjenta:

Prezentacja leku	Scenariusz obecny [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]
Ladinorm 5 mg/5 mg			
Ladinorm 5 mg/10 mg			
Ladinorm 10 mg/5 mg			
Ladinorm 10 mg/10 mg			

Obliczenia własne Analityków Agencji (przedstawione w 6.3.2.) wpływają na zmianę wnioskowania zaprezentowanego przez Wnioskodawcę w analizie podstawowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dedykowanych produktom złożonym zawierającym ramipryl i bisoprolol.

Uwagi dodatkowe

Agencja ocenia równolegle komparator w tym samym wskazaniu. Tym samym powstaje niepewność dotycząca ceny zbytu netto produktu Ladinorm powiązana z potencjalnym terminem obowiązywania decyzji o objęciu refundacją, tj. objęcie refundacją produktu Ladinorm jako pierwszy odpowiednik.

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	- Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 5 mg + 5 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198385; - Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 5 mg + 10 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198446; - Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 10 mg + 5 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198507; - Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 10 mg + 10 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198569;
Kod ATC	C09BX05
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Ramipryl</i> Ramiprylat, aktywny metabolit proleku - ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje przekształcanie angiotensyny I w aktywną substancję o działaniu obkurczającym naczynia, angiotensynę II, a także rozkład aktywnej substancji rozszerzającej naczynia, bradykininy. Zmniejszone powstawanie angiotensyny II i zahamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych. W związku z tym, że angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętna odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE była słabsza u osób z nadciśnieniem tętniczym rasy czarnej (afrokaraibskiej) (zwykle z nadciśnieniem niskoreninowym) niż u osób innych ras. <i>Bisoprolol</i> Bisoprolol jest wysoce selektywnym lekiem blokującym receptory beta-1-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta-2 w mięśniach gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych i receptorów beta-2 uczestniczących w regulacji metabolizmu. Dlatego generalnie uważa się, że bisoprolol nie ma wpływu na opór w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne zależne od receptorów beta-2. Jego selektywność względem receptorów beta-1 wykracza daleko poza zakres dawek terapeutycznych.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Terapia substytucyjna w leczeniu 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.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Rejestracja w ramach procedury zdecentralizowanej. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski: 07.10.2024.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Złożony produkt leczniczy Ladinorm jest wskazany jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym: u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego). U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

ChPL Ladinorm

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/>.

W dniu 24.02.2026 r. przeprowadzono przegląd weryfikująco-aktualizujący Wyszukiwanie ograniczono do najnowszych wytycznych. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego w których stosowano produkty złożone (ang. 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.

W odnalezionych publikacjach zaleca się rozpoczęcie terapii w NT o ile to możliwe od stosowania leczenia skojarzonego dwoma lekami w formie SPC. W wytycznych nie wskazuje się konkretnego połączenia substancji w SPC, a jedynie połączenie grup terapeutycznych. W ocenianych wskazaniach zaleca się stosowanie β-blokerów wraz z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI) lub blokerami receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor blockers, ARB).

Wybór substancji wchodzących w skład SPC zależy od konkretnego wskazania i chorób współwystępujących, przy czym w ocenianych wskazaniach zaleca się stosowanie leków z grupy β-blokerów np. w terapii skojarzonej β-blokery+ACEI/ARB.

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 <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Wytyczne dotyczą postępowania w nadciśnieniu tętniczym (NT) w Polsce Zaleca się rozpoczęcie terapii NT od terapii skojarzonej, najlepiej w postaci preparatów złożonych (ang. single-pill combination, SPC) ze względu na ograniczoną skuteczność monoterapii. Wyjątkiem są pacjenci w złym stanie zdrowia, którzy wykazują co najmniej łagodny zespół kruchaści lub bez NT, ale z podwyższonym ciśnieniem tętniczym (ang. blood pressure, BP) – u takich pacjentów decyzję należy podejmować indywidualnie, rozpoczynając terapię najczęściej od monoterapii. W przypadku nieuzyskania oczekiwanych wartości po 1-2 miesiącach terapii dwoma lekami, należy rozważyć dołączenie 3 leku – istnieją dane świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie rozpoczynania terapii 3-4 lekami hipotensyjnymi, w tym zastosowaniem SPC, w małych lub bardzo małych dawkach, jednak nie jest zalecane traktowanie takiego postępowania jako rutynowe. Algorytm leczenia oparty na SPC przynosi efekty, jest lepiej tolerowany i zezwala na osiągnięcie docelowych wartości BP, obniżając ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. <u>Autorzy odstąpili od podania siły zaleceń i jakości dowodów.</u>
ESH 2024 <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłaszają konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> European Society of Hypertension	Dawkowanie raz dziennie (preferencja rano): • preferuje się SPC na każdym etapie leczenia; • należy rozpocząć terapię dwoma lekami u większości pacjentów: inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)/blokerzy receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor blockers, ARB) + dihydropirydynowe blokerzy kanału wapniowego (ang. calcium channel blockers, CCB)/diuretyki – do 60% przypadków pacjentów uzyska kontrolę; • terapia trójskładnikowa: ACEI/ARB + CCB + diuretyki – do 90% pacjentów uzyska kontrolę. U pacjentów z NT i chorobą wieńcową oraz u pacjentów z NT i migotaniem przedsionków przy ≥80 bpm podstawą terapii jest połączenie ACEI/ARB+ β-blokery. <u>Nie podano siły zaleceń i jakości dowodów.</u>
ESC 2024 <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłaszają konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> European Society of Cardiology	U pacjentów stosujących leczenie przeciw nadciśnieniu tętniczemu zaleca się stosowanie SPC (klasa I, poziom B). Leczeniem pierwszego rzutu jest terapia ACE, ARB, dihydropirydynowe CCB i leki moczopędne (klasa I, poziom A). W przypadku pacjentów z chorobami lub stanami współistniejącymi (w dławicy piersiowej, stanie po zawale mięśnia sercowego, niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lub w celu kontroli częstości akcji serca) zaleca się stosowanie β-blokerów z innymi lekami z grup głównych (klasa I, poziom A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Siła zaleceń i jakość dowodów:</u> <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> <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> <i>Brak informacji</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak informacji</i>	U dorosłych z NT o stopni zaawansowania 2 (SBP ≥ 140 mm Hg i DBP ≥ 90) zaleca się rozpoczęcie leczenia przeciw nadciśnieniu dwoma lekami stosowanymi w pierwszej linii, najlepiej w formie SPC, w celu poprawy kontroli i stosowania się do zaleceń (siła zaleceń 1, jakość dowodów B-R). U dorosłych z rozpoczynających leczenie zaleca się stosowanie ACEI/ARB, długodziałających CCB i tiazydowe diuretyki (siła zaleceń 1, jakość dowodów B-R). β-blokery zaleca się jedynie w przypadku pacjentów z chorobą wieńcową lub niewydolnością serca. Leki te są preferowane u pacjentów z chorobami obturacyjnymi. W przypadku pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową preferuje się bisoprolol i metoprolol bursztynianu. <u>Siła zaleceń:</u> <i>Klasa I (silna): pozytywna rekomendacja</i> <u>Jakość dowodów:</u> <i>Poziom B-R: dowody umiarkowanej jakości, dane pochodzące z ≥ 1 randomizowanej próby klinicznej lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości</i>

ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI); ARB – blokery receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor blockers); BP – ciśnienie tętnicze (ang. blood pressure); CCB – blokery kanału wapniowego (ang. calcium channel blockers); NT – nadciśnienie tętnicze; SPC – tabletka złożona (ang. single pill combination).

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Ramipryl (RAM)	Tak	„Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Ladinorm może być stosowany u dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Ladinorm będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu ramiprylu i bisoprololu w dwóch oddzielnych tabletkach. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ w Polsce refundowane są preparaty zawierające sam ramipryl oraz sam bisoprolol”.	Wybór zasadny
Bisoprolol (BIS)	Tak		Wybór zasadny

W ramach APD wnioskodawca uwzględnił jeden komparator: terapię skojarzoną RAM i BIS w osobnych tabletkach. Zarówno RAM jak i BIS w dawkach 5 mg oraz 10 mg są dostępne w ramach A1 wykazu listy leków refundowanych. Należy zwrócić uwagę, iż obecnie na rynku dostępne są tabletki skojarzone RAM+BIS, które nie są objęte refundacją.

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 lub nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym: - u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub - u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego). U pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach. Badania z zakresu biorównoważności: badania na zdrowych ochotnikach.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku.	Brak uwag.
Interwencja	Dwuskładnikowy preparat złożony w postaci jednej tabletki o składzie identycznym jak preparat Ladinorm: - Ramipryl/bisoprolol, 5 mg/5 mg, - Ramipryl/bisoprolol, 5 mg/10 mg, - Ramipryl/bisoprolol, 10 mg/5 mg, - Ramipryl/bisoprolol, 10 mg/10 mg.	Badania, w których nie oceniano wnioskowanej interwencji.	Brak uwag.
Komparatory	Ramipryl i bisoprolol podawane w dwóch osobnych preparatach w dawkach jak w produkcie Ladinorm: - Ramipryl + bisoprolol, 5 mg + 5 mg, - Ramipryl + bisoprolol, 5 mg + 10 mg, - Ramipryl + bisoprolol, 10 mg + 5 mg, - Ramipryl + bisoprolol, 10 mg + 10 mg.	Badania, w których nie oceniano połączenia ramipryl + bisoprolol. Badania, których nie można było uwzględnić w ramach ewentualnego porównania pośredniego ze względu na brak wspólnego komparatora.	Brak uwag.
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: - zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); - odpowiedź na leczenie. Parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych terapii. Jakość życia. W zakresie bezpieczeństwa: - wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne.	Brak uwag.

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

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących bezpośrednio lub umożliwiających porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji (preparat złożony RAM+BIS w jednej tabletkce) z terapią skojarzoną RAM z BIS podawanymi w postaci dwóch osobnych tabletek.

Do analizy wnioskodawcy włączono jedną publikację Sus 2022, w której przedstawiono 3 badania kliniczne w populacji zdrowych ochotników:

- 2 badania oceniające biorównoważność preparatu dwuskładnikowego w dawkach RAM 10 mg + BIS 10 mg oraz RAM 5 mg + BIS 10 mg z terapią skojarzoną w postaci oddzielnych tabletek;
- 1 badanie oceniające interakcje lek-lek preparatu złożonego RAM 10 mg + BIS 10 mg z monoterapią RAM 10 mg oraz BIS 10 mg w postaci oddzielnych tabletek.

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań wtórnych ani rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world evidence, RWE) spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

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

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wybrane punkty końcowe
Sus 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Zentiva <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili konflikt interesów	Typ badania: 2 badania biorównoważności oraz 1 badanie interakcji lek-lek dla tabletki złożonej RAM+BIS vs. RAM oraz BIS w dwóch oddzielnych tabletkach. Badania jednoosłowe, otwarte, randomizowane skrzyżowane (typu cross-over). Czas obserwacji: 2 okresy leczenia dla badań biorównoważności i 3 okresy dla badania interakcji lek-lek. Próbkę krwi były zbierane do 72 h po podaniu pojedynczej dawki. Pomiędzy podaniem kolejnych leków stosowano 21-dniowy okres wypłukania. Hipoteza: Non-inferiority/equivalence.	Dla badań biorównoważności (N=64): • RAM 10 mg+BIS 10 mg oraz RAM 5mg+BIS 10 mg w postaci tabletki złożonej; • RAM 10 mg+BIS 10 mg oraz RAM 5mg+BIS 10 mg skojarzone w postaci oddzielnych tabletek. Dla badania interakcji lek-lek (N=30): • RAM 10 mg+BIS 10 mg oraz w postaci tabletki złożonej; • RAM 10 mg; • BIS 10 mg.	Kryteria włączenia: • zdrowi, niepalący mężczyźni i kobiety w wieku od 18 do 50 lat (badania biorównoważności) oraz do 60 lat (badanie interakcji lek-lek) o wskaźniku masy ciała (BMI) w zakresie od 18 do 30 kg/m² (włącznie); • kobiety musiały być niezdolne do posiadania potomstwa (tzn. o niepłodnym potencjale rozrodczym). Kryteria wykluczenia (wybrane): • tętno w pozycji siedzącej niższe niż 60 uderzeń na minutę lub ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej niższe niż 105/60 mm Hg; • udokumentowana nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków; • dodatni wynik testu przesiewowego	Ocena biorównoważności: • C_{max}; • T_{max}; • AUC_{0-T}; • λ_Z; • AUC_{0-∞}; • T_{1/2}; • AUC₀₋₇₂. Ocena bezpieczeństwa.

			w kierunku wirusa HIV (Ag/Ab Combo), antygeny powierzchniowego HBV i HCV; • występowanie lub historia istotnych chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, krwiotwórczego, neurologicznego, psychiatrycznego, endokrynnego, immunologicznego, dermatologicznego, żołądkowo-jelitowego, wątroby lub nerek; • kobiety w ciąży lub karmiące piersią.	
--	--	--	--	--

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 3.3. i 4 AKL wnioskodawcy.

Produkt badany w porównaniu z produktami opcjonalnymi spełniał kryteria biorównoważności w odniesieniu do szybkości i zakresu wchłaniania ramiprylu, ramiprylatu oraz bisoprololu. Odnotowane zdarzenia niepożądane (zarówno w grupie badanego leku jak i w ramieniu referencyjnym), miały umiarkowany lub łagodny stopień nasilenia, żaden z uczestników nie doświadczył ciężkiego zdarzenia TEAE.

Mając powyższe na uwadze, odstąpiono od przedstawienia szczegółowych wyników z AKL wnioskodawcy w ramach niniejszej AWA.

4.1.1.2. Ocena badań

Nie zidentyfikowano badań klinicznych dotyczących klinicznej skuteczności preparatu złożonego RAM+BIS z terapią skojarzoną RAM+BIS w oddzielnych tabletkach we wnioskowanych wskazaniach. Według wytycznych AOTMiT dane przedstawione w AKL powinny dotyczyć efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem w określonej populacji pacjentów.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Nie dotyczy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Nie dotyczy.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Interwencja: Ladinorm.

Komparator: ramipryl oraz bisoprolol podawane osobno.

Populacja docelowa

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i chorobą sercowo-naczyniową, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia za pomocą ramiprylu i bisoprololu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie 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. Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (CMA) uwzględniono jedynie koszty różnicujące, tj. koszty nabycia leków.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

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

Uwzględnione koszty

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztu substancji czynnej (pozostałe kategorie kosztowe uznano za nieróżniące).

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

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt wnioskowanych prezentacji preparatu Ladinorm;
- koszt technologii opcjonalnych (refundowane preparaty ramiprylu i bisoprololu).

Pozostałe kategorie kosztowe uznano za nieróżniące.

Użyteczności stanów zdrowia

Dane dotyczące wartości użyteczności w populacji ogólnej zaczerpnięto z badania Golicki 2021, obejmującego polskie normy populacyjne dla kwestionariusza EQ-5D-5L. W analizie podstawowej wykorzystano wartość

użyteczności przypisaną osobom z przedziału wiekowego 55-64 lata. Wartości użyteczności z pozostałych przedziałów wiekowych testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wartości użyteczności uzyskane z badania Golicki 2021 pomniejszono o dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym (tj. -0,13, wartość wyznaczona na podstawie badania przeprowadzonego w belgijskiej populacji z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L [Van Wilder 2022]).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wnioskodawca w ramach analiz w wariancie podstawowym założył włączenie ocenianej interwencji do grupy limitowej 44.0 do części D2 Wykazu. W niniejszej AWA, w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy przedstawiono wyniki bez uwzględnienia włączenia ocenianej interwencji oraz produktów jednoskładnikowych do części D2 Wykazu, natomiast wyniki uwzględniające włączenie na listę D2 przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej – bez uwzględnienia na liście D2.

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Ladinorm	ramipryl + bisoprolol	Ladinorm	ramipryl + bisoprolol
Ladinorm 5 mg + 5 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ladinorm 5 mg + 10 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ladinorm 10 mg + 5 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ladinorm 10 mg + 10 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (w przypadku braku uwzględnienia produktów Ladinorm na liście D2) stosowanie produktów Ladinorm w miejsce ramiprylu i bisoprololu w oddzielnych tabletkach wiąże się z oszczędnościami z perspektywy NFZ w przypadku każdego z opakowań. Oszacowane oszczędności w 30 dniowym horyzoncie wynoszą odpowiednio dla produktów: Ladinorm 5 mg + 5 mg; Ladinorm 5 mg + 10 mg; Ladinorm 10 mg + 5 mg; Ladinorm 10 mg + 10 mg.

Z perspektywy wspólnej w zależności od opakowania wyniki wskazują na dodatkowe wydatki lub oszczędności, w zależności od prezentacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Należy zwrócić uwagę, że przy istniejących regulacjach prawnych nie ma możliwości obliczenia ceny progowej dla preparatu Ladinorm w analizie wykonywanej z perspektywy płatnika publicznego, w przypadku gdy koszt terapii powyższym preparatem jest niższy od kosztów terapii ramiprylem i bisoprololem stosowanymi w oddzielnych tabletkach i gdy nie zostanie uwzględniona opcja wejścia leku na listę 65+, gdyż limit finansowania w takiej sytuacji nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Ladinorm, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatu Ladinorm może być (teoretycznie) dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny).

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

Poniżej przedstawiono wyniki uwzględniające włączenie na część D2 Wykazu. Wyniki oszacowań CZN z perspektywy wspólnej nie są zależne od uwzględnienia ocenianej technologii w części D2 Wykazu (tj. wyniki są identyczne).

Tabela 8. Obliczenia wnioskodawcy CZN leku Ladinorm.

Ladinorm (postać)	Perspektywa płatnika [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Grupa limitowa 44.0		
5 mg + 5 mg		
5 mg + 10 mg		
10 mg + 5 mg		
10 mg + 10 mg		
Grupa limitowa 40.0		
5 mg + 5 mg		
5 mg + 10 mg		
10 mg + 5 mg		
10 mg + 10 mg		

CZN – cena zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Należy zwrócić uwagę, iż wnioskodawca w ramach testowania wpływu włączenia do alternatywnych grup limitowych przyjął różne CZN produktów Ladinorm. W ramach uzupełnienia analiz wskazano, że przyjęcie takiego założenia było konieczne, żeby preparaty o takiej samej liczbie DDD bisoprololu w opakowaniu miały jednakową cenę.

Tabela 9. Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem na liście D2.

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Ladinorm	ramipryl + bisoprolol	Ladinorm	ramipryl + bisoprolol
Ladinorm 5 mg + 5 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ladinorm 5 mg + 10 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ladinorm 10 mg + 5 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ladinorm 10 mg + 10 mg				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (w przypadku uwzględnienia produktów Ladinorm na liście D2) stosowanie produktów Ladinorm w miejsce ramiprylu i bisoprololu w oddzielnych tabletkach w zależności od opakowania wiąże się z oszczędnościami z perspektywy NFZ (Ladinorm 5 mg + 10 mg w wysokości []; Ladinorm 10 mg + 10 mg []) lub dodatkowymi wydatkami (Ladinorm 5 mg + 5 mg []; Ladinorm 10 mg + 5 mg []).

Z perspektywy wspólnej, w zależności od prezentacji oszacowane wyniki wahają się od oszczędności w wysokości [] do dodatkowych wydatków w wysokości [].

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż kluczowy wpływ na wyniki wnioskodawcy miała kwalifikacja do grupy limitowej, która wiązała się ze zmianą wnioskowania względem scenariusza podstawowego. Jako wariant podstawowy wnioskodawca założył włączenie do grupy limitowej 40.0 Leki beta-adrenolityczne - selektywne – do stosowania doustnego, do której należy m.in. bisoprolol. W ramach analizy wrażliwości testowano także możliwość włączenia do grupy 44.0 Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone (do której należy m.in. ramipryl) oraz utworzenia nowej grupy limitowej. Wyniki uwzględniające włączenie do grup limitowych 44.0 oraz do nowej grupy limitowej przy jednoczesnym braku włączenia na część D2 Wykazu przedstawiono w rozdziale 5.3.2 niniejszej AWA.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 10. 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 ramiprylu i bisoprololu podawanego w oddzielnych tabletkach. 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	Przyjęto 30 dniowy horyzont czasowy, adekwatny do przyjętej techniki analitycznej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	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 jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszową.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

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 ramiprylu oraz bisoprololu) oraz wykazanie biorównoważności technologii wnioskowanej oraz alternatywnej, w opinii analityków Agencji dobór techniki analitycznej jest właściwy.

Wśród ograniczeń AE wnioskodawca wskazał m.in. niepewność dotyczącą wartości użyteczności dla populacji pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym. Mając na uwadze wykazaną biorównoważność interwencji oraz komparatora, a także zastosowaną technikę analityczną (CMA), przyjęcie wskazanych wag użyteczności w ramach niniejszej analizy nie stanowi istotnego ograniczenia. Ponadto wskazał na niepewności związane z włączeniem ocenianych technologii na część D2 Wykazu oraz stosunkowo krótki horyzont czasowy, przy czym należy podkreślić, że wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora (te same substancje czynne stosowane w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego).

Analitycy Agencji zidentyfikowali dodatkowe ograniczenia analizy, w tym kluczowe zakładające zmianę CZN w zależności od grupy limitowej do jakiej byłoby włączane produkty Ladinorm. Ponadto wnioskodawca pominął pacjentów obecnie stosujących produkty złożone nierefundowane. Mając na uwadze ww. ograniczenia analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, które przedstawiono w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W oszacowaniach własnych Agencji uwzględniono alternatywne wartości dla kluczowych parametrów. [redacted] produkty Ladinorm, ceny zbytu netto, liczby opakowań produktu Ladinorm wynikające z analiz Wnioskodawcy, zaktualizowano ceny produktów złożonych, nierefundowanych zawierających te same substancje czynne oraz równoważne dawki. Zmodyfikowano również wybrane formuły celem zapewnienia prawidłowego działania modelu.

Uwzględniono także pacjentów obecnie stosujących produkty złożone (nierefundowane). Podobnie jak w ramach analizy dla produktów Ramizek Plus założono, iż jedynie część pacjentów, tj. [redacted] w 1. oraz [redacted] w 2. roku analizy, stosujących lek nierefundowany w scenariuszu nowym będzie stosowała refundowany produkt Ladinorm.

Założono włączenie produktów Ladinorm do grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone lub 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego, przy założeniu braku włączenia na część D2 Wykazu, przy czym uwzględniono dostępność w części D2 produktów jednoskładnikowych, zgodnie z obecnie obowiązującym obwieszczeniem MZ.

W ramach oszacowań uwzględniono CZN produktów Ladinorm zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym (tj. brak zmiany CZN w zależności od grupy limitowej), gdyż jak wskazano w rozdz. 6.2.2 niniejszej AWA, biorąc pod uwagę **§ 3 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, Agencja nie przedstawia wyników oszacowań z cenami zbytu netto innymi niż wnioskowane.**

Wyniki przedstawiono dla rocznego horyzontu czasowego, uwzględniono wyłącznie uśrednione wyniki (średnia ważona udziałami produktów) obejmujące wszystkie prezentacje.

Tabela 11. Wyniki scenariuszowej analizy oszacowania Agencji

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Ladinorm	ramipryl + bisoprolol	Ladinorm	ramipryl + bisoprolol
Grupa limitowa 44.0				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Grupa limitowa 40.0				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Nowa grupa limitowa				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Ladinorm	ramipryl + bisoprolol	Ladinorm	ramipryl + bisoprolol
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Różnica kosztów [PLN]	■		■	

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, w przypadku kwalifikacji do grupy limitowej 44.0 oraz braku włączenia na część D2 Wykazu, stosowanie produktu Ladinorm w miejsce ramiprylu i bisoprololu w oddzielnych tabletkach wiąże się z oszczędnościami z perspektywy NFZ w wysokości ■, natomiast w perspektywie wspólnej z dodatkowymi kosztami wynoszącymi ■.

W przypadku włączenia do grupy limitowej 40.0 oraz braku włączenia na część D2 Wykazu, stosowanie produktu Ladinorm w miejsce ramiprylu i bisoprololu w oddzielnych tabletkach wiąże się z oszczędnościami zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej wynoszącymi odpowiednio ■ oraz ■.

W przypadku włączenia do nowej grupy limitowej oraz braku włączenia na część D2 Wykazu, stosowanie produktu Ladinorm w miejsce ramiprylu i bisoprololu w oddzielnych tabletkach wiąże się z dodatkowymi kosztami zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej wynoszącymi odpowiednio ■ oraz ■.

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 analizę dopłat pacjenta.

Horyzont czasowy

Analiza została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Struktura modelu

Model został wykonany przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel, na podstawie założeń i wyników modelu analizy minimalizacji kosztów. Model obejmuje wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny, maksymalny oraz analizę wrażliwości. Oszacowania kosztu wnioskowanej technologii wykonano w analizie podstawowej z uwzględnieniem kwalifikacji do grupy limitowej „44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowaną populacją docelową stanowią dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym z odpowiednio kontrolowanym ciśnieniem tętniczym ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach jak w analizowanym produkcie złożonym.

Udziały w rynku

Wnioskodawca w analizie podstawowej założył zakwalifikowanie leku Ladinorm do grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone. Na podstawie danych dotyczących zrefundowanych opakowań produktów jednoskładnikowych zawierających ramipryl i bisoprolol oraz danych dotyczących kopreskrypcji ramiprylu z bisoprololem, tj. odsetka sprzedaży w całkowitym rynku produktów złożonych, oszacowano udział wnioskowanej technologii w przypadku objęcia refundacją. Estymowany udział wnioskowanej technologii będzie wynosił:

- [] 1. roku;
- [] 2. roku refundacji.

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

Wnioskodawca w ramach analiz w wariantach podstawowych założył włączenie ocenianej interwencji do grupy limitowej: **44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone** oraz **części D2**

Wykazu. W niniejszej AWA, w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy przedstawiono wyniki **bez uwzględnienia włączenia** ocenianej interwencji do **części D2 Wykazu**, natomiast wyniki uwzględniające włączenie na listę D2 przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

W ramach obliczeń własnych w rozdz. 6.3.2 niniejszej AWA przedstawiono oszacowania, w których nie uwzględniono włączenia ocenianych interwencji do części D2 Wykazu.

Tabela 12. 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	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym: oszacowania wnioskodawcy bez uwzględnienia wnioskowanej interwencji w wykazie D2 – populacja 65+

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszt wnioskowanego leku		
Koszt ramipryl + bisoprolol stosowanych w osobnych preparatach		
Koszty sumaryczne	37 137 473	36 669 616
Scenariusz nowy		
Koszt wnioskowanego leku		
Koszt ramipryl + bisoprolol stosowanych w osobnych preparatach		
Koszty sumaryczne	35 811 227	35 297 891
Koszty inkrementalne		
Koszt wnioskowanego leku		
Koszt ramipryl + bisoprolol stosowanych w osobnych preparatach		
Koszty sumaryczne	-1 326 246	-1 371 725

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na wysokość odpłatności pacjenta w wariantach podstawowych: oszacowania wnioskodawcy bez uwzględnienia wykazu D2

Prezentacja leku	Scenariusz obecny [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]
Ladinorm 5 mg/5 mg			
Ladinorm 5 mg/10 mg			
Ladinorm 10 mg/5 mg			
Ladinorm 10 mg/10 mg			

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy publicznego płatnika (koszty NFZ uwzględniają refundację w ramach wykazu A1 oraz grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone) wskazują na oszczędności ok. 1,3 mln PLN w 1. i 2. roku analizy. W przypadku uwzględnienia wysokości odpłatności pacjenta, koszty inkrementalne będą wynosić odpowiednio od do w okresie 30 dni, w zależności od prezentacji leku.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wpływu na budżet publicznego płatnika wnioskodawca zaprezentował szczegółowe wyniki w wariantach minimalnym i maksymalnym z uwzględnieniem objęcia refundacją produktu Ladinorm na wykazie leków wydawanych bezpłatnie pacjentom 65+ (D2).

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem wnioskowanej interwencji w wykazie D2 – populacja pacjentów 65+

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszt ramipryl + bisoprolol		
Koszty sumaryczne	37 137 473	36 669 616
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszt ramipryl + bisoprolol		
Koszty sumaryczne	37 328 542	36 866 009
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszt ramipryl + bisoprolol		
Koszty sumaryczne	191 069	196 393

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na wysokość odpłatności pacjenta z uwzględnieniem refundacji na wykazie D2

Prezentacja leku	Scenariusz obecny [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]
Ladinorm 5 mg/5 mg			
Ladinorm 5 mg/10 mg			
Ladinorm 10 mg/5 mg			
Ladinorm 10 mg/10 mg			

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy publicznego płatnika (koszt NFZ uwzględniający wydatki związane z refundacją w ramach listy A1 oraz D2) wskazują na wzrost w 1. i 2. roku o ok. 200 tys. PLN. W przypadku uwzględnienia wysokości odpłatności pacjenta, koszty inkrementalne będą wynosić odpowiednio od [] do [] w zależności od prezentacji leku w okresie 30 dni.

Analizując warianty: minimalny, podstawowy i maksymalny analizy wpływu na budżet NFZ w 1. roku zmiana całkowitych kosztów inkrementalnych dla NFZ wyniesie w przedziale od [], natomiast w 2. roku od [].

W związku z wezwaniem przez Agencję do uzupełnienia analiz HTA o oszacowania wpływu na budżet publicznego płatnika wynikających z regulacji zawartych w art. 5 ustawy o refundacji Wnioskodawca w wariantach analiz z kwalifikacją leku Ladinorm do grupy limitowej 40.0 zmienił cenę prezentacji Ladinorm, 5 mg + 10 mg z [] oraz prezentacji Ladinorm, 10 mg + 5 mg z []. Liczba oszacowanych pacjentów pozostała bez zmian, tj. ok. [] dla dawki 5 mg + 10 mg (liczba opakowań w zakresie [] szt., do []) oraz oszacowanie [] pacjentów dla dawki 10 mg + 5 mg (liczba opakowań w zakresie [] szt., do []). Biorąc pod uwagę § 3 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, Agencja nie przedstawia wyników oszacowań z cenami zbytu netto innymi niż wnioskowane.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Obecnie wnioskowana technologia nie jest refundowana w ocenianym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia wnioskodawcy w analizie są niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem deklarowanych dostaw. Zadeklarowana wielkość dostaw stanowi ok. 80% (w 1. roku) i 60% (w 2. roku) sumy docelowej liczby opakowań w analizie.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegóły przedstawiono w rozdziale Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. niniejszej AWA

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca szacując wielkość populacji, która może stosować wnioskowaną technologię oparł się na danych

W analizie przyjęto wariant, w którym Ladinorm jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej (44.0) oraz jest wpisany na listę 65+. Analizy zostały uzupełnione o wariant objęcia produktu refundacją w grupie limitowej 40.0 (na podstawie art. 5 ustawy o refundacji).

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- niepewność związana z oszacowaniem wielkości docelowej populacji pacjentów –
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 oszacowania dotyczące wydatków ponoszonych przez publicznego płatnika.

- niepewność dotycząca ceny zbytu netto oraz dalszych obliczeń cenowych w związku z kwalifikacją wnioskowanego leku do grupy limitowej (art. 5 ustawy o refundacji) – wpływ na wysokość odpłatności pacjenta oraz wysokość wydatków ponoszonych przez publicznego płatnika.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest dynamiczna sytuacja w zakresie ustalania równowagi rynkowej dotyczącej odsetka pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w odniesieniu do komparatorów w przypadku decyzji o refundacji jedynie w ramach wykazu A1. Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie Rejestry e-zdrowie zarejestrowanych jest 7 produktów złożonych zawierających ramipril i bisoprolol. Objęcie refundacją kolejnych produktów na liście A1 przy braku objęcia refundacją w ramach wykazu D2 wpłynie na wybory pacjentów wynikające z wysokości odpłatności.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

W wyniku przeprowadzonej przez analityków Agencji weryfikacji poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych i obliczeń nie odnaleziono poważnych ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Zidentyfikowano brak spójności pomiędzy liczbą opakowań wnioskowanego produktu w analizach HTA vs. 45. pozycja wniosku refundacyjnego, tj.: *Określenie rocznej wielkości dostaw, w przypadku objęcia refundacją [opakowania]*. Liczby produktów w rocznej deklaracji dostaw wynosiły od [] do [] w stosunku do liczb z analiz HTA. Analitycy Agencji w obliczeniach własnych prezentowanych poniżej przyjęli wartości z analiz HTA Wnioskodawcy.

W oszacowaniach własnych Agencji uwzględniono alternatywne wartości dla kluczowych parametrów. [] produkty Ladinorm, ceny zbytu netto, liczby opakowań produktu Ladinorm wynikające z analiz Wnioskodawcy, zaktualizowano ceny produktów złożonych, nierefundowanych zawierających te same substancje czynne oraz równoważne dawki. Zmodyfikowano również wybrane formuły celem zapewnienia prawidłowego działania modelu.

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych NFZ oraz powiększono o pacjentów stosujących produkty złożone (nierefundowane). Podobnie jak w ramach analizy dla produktów Ramizek Plus założono, iż jedynie część pacjentów, tj. [] w 1. oraz [] w 2. roku analizy, stosujących lek nierefundowany w scenariuszu nowym będzie stosowała refundowany produkt Ladinorm.

Założono włączenie produktów Ladinorm do grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone lub 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego, przy założeniu braku włączenia na część D2 Wykazu, przy czym uwzględniono dostępność w części D2 produktów jednoskładnikowych, zgodnie z obecnie obowiązującym obwieszczeniem MZ.

W ramach oszacowań uwzględniono CZN produktów Ladinorm zgodnie ze złożonymi wnioskami refundacyjnymi (tj. brak zmiany CZN w zależności od grupy limitowej), gdyż jak wskazano w rozdz. 6.2.2 niniejszej AWA, biorąc pod uwagę § 3 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, Agencja nie przedstawia wyników oszacowań z cenami zbytu netto innymi niż wnioskowane.

Tabela 18. Wyniki obliczeń własnych Agencji – wyniki inkrementalne wpływu na budżet publicznego płatnika: ilość opakowań wnioskowanych leków zgodna z założeniami Wnioskodawcy, cena zbytu netto zgodna z wnioskiem

Testowany wariant		Wydatki [PLN]			
		I rok	II rok	I rok	II rok
		NFZ		NFZ + pacjent	
Analiza podstawowa Wnioskodawcy: refundacja w ramach grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	bez D2 (populacja 65+)	-1 326 246	-1 371 725	Wnioskodawca nie przedstawił	
	D2 (populacja 65+)	191 069	196 393		
Obliczenia własne Agencji: produkty nierefundowane, bez D2	grupa limitowa (44.0)	[]	[]	[]	[]
	grupa limitowa (40.0)	[]	[]	[]	[]
	nowa grupa limitowa	[]	[]	[]	[]

Obliczenia własne Agencji, uwzględniające populację pacjentów stosujących produkty złożone nierefundowane wskazują na zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej wnioskodawcy, tj. zamiast oszczędności publicznego płatnika wynikających z objęcia refundacją produktu Ladinorm wyniki wskazują na wydatki w zakresie [] w 1. roku oraz [] w 2. roku po objęciu refundacją. Testowany wariant: zmiana

liczby DDD wyznaczonej na podstawie zawartości substancji ramipryl / bisoprolol w danej prezentacji na liczbę DDD zgodną z rekomendacją WHO (tj. 1 tabletka produktu złożonego=1 DDD) nie wpłynął na wnioskowanie.

Tabela 19. Wyniki obliczeń własnych Agencji – zestawienie odpłatności pacjenta (bez wykazu D2), ceny wnioskowane

Prezentacja leku Ladinorm	Cena zbytu netto [PLN]	40.0 grupa limitowa [PLN]	44.0 grupa limitowa [PLN]
5 mg + 10 mg, 30 kaps.			
5 mg + 5 mg, 30 kaps.			
10 mg + 5 mg, 30 kaps.			
10 mg + 10 mg, 30 kaps.			

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ladinorm (ramipryl+bisoprolol) we wskazaniu: terapia substytucyjna w leczeniu 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 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.02.2026 przy zastosowaniu słów kluczowych: ramipril + bisoprolol, ramipril/bisoprolol, ramipril and bisoprolol. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku złożonego zawierającego ramipryl i bisoprolol.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 20. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Zgodnie z informacjami zawartymi we wniosku o objęcie refundacją produkt Ladinorm nie jest dostępny w obrocie ani nie jest refundowany w krajach zawartych w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

AE	Ramipryl/bisoprolol (Ladinorm) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, Analiza ekonomiczna, Warszawa, luty 2026
AKL	Ramipryl/bisoprolol (Ladinorm) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, Analiza efektywności klinicznej, Warszawa, luty 2026
APD	Ramipryl/bisoprolol (Ladinorm) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, luty 2026
AWB	Ramipryl/bisoprolol (Ladinorm) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, Analiza wpływu na budżet, Warszawa, luty 2026

Badania pierwotne i wtórne

Sus 2022	Sus, Jan et al. "The bioequivalence of fixed-dose combination tablets of bisoprolol and ramipril and its drug-drug interaction potential." <i>Clinical and translational science</i> vol. 15,1 (2022): 158-171. doi:10.1111/cts.13128 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34498388/ (data dostępu: 04.03.2026 r.)
----------	---

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 2025	Writing Committee Members et al. "2025 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: 23.02.2026 r.)
ESC 2024	McEvoy, John William et al. "2024 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: 23.02.2026 r.)
ESH 2024	2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension Kreutz, Reinhold et al. <i>European Journal of Internal Medicine</i> , Volume 126, 1 – 15 https://www.ejinme.com/action/showPdf?pii=S0953-6205%2824%2900238-3 (data dostępu: 23.02.2026 r.)
PTNT 2024	Prejbisz, Aleksander, 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: 23.02.2026 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Ladinorm	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ladinorm https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/46089/characteristic (data dostępu 02.03.2026 r.)
Golicki 2021	Golicki, Dominik. "General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set." <i>Polish archives of internal medicine</i> vol. 131,5 (2021): 484-486. doi:10.20452/pamw.15943 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33876895/ (data dostępu 08.04.2026 r.)