



Rekomendacja nr 56/2026

z dnia 23 kwietnia 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ladinorm (ramipryl +
fumaran bisoprololu) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień
wydania decyzji**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ladinorm (ramipryl + fumaran bisoprololu) we wnioskowanym wskazaniu, w grupie limitowej 40.0. Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego.

Uzasadnienie

Ocena dotyczy zasadności objęcia refundacją produktu złożonego Ladinorm, zawierającego inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) – ramipryl (RAM) i β -adrenolityk – bisoprolol (BIS), w całym zakresie zarejestrowanych wskazań, tj. 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 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 dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

Aktualnie pacjenci mają dostępne refundowane leczenie z zastosowaniem ramiprylu i bisoprololu w dwóch odrębnych preparatach.

Zgodnie z wytycznymi, leczenie nadciśnienia tętniczego powinno się rozpoczynać od terapii skojarzonej, najlepiej w postaci preparatów złożonych (SPC, ang. *single-pill combination*), przy czym we wnioskowanych wskazaniach, ze względu na współistniejące wskazania kardiologiczne, zaleca się stosowanie β -adrenolityków w połączeniu z ACEI lub blokerami receptora angiotensyny II (ARB).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji oparto na wynikach 2 badań (Sus 2022) oceniających 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 wskazują na biorównoważność terapii złożonej względem preparatów podawanych w oddzielnych tabletkach.

Ramipryl w skojarzeniu z bisoprololem jest na ogół dobrze tolerowany, a działania niepożądane wynikają z właściwości farmakologicznych obu substancji. ChPL jako najczęstsze działania niepożądane wskazuje ból i zawroty głowy, uczucie marnięcia lub drętwienia kończyn, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zmęczenie, suchy kaszel, reakcje związane z niedociśnieniem, a także duszność, zapalenie oskrzeli lub zatok oraz hiperkaliemię.

W analizie ekonomicznej przeprowadzonej techniką minimalizacji kosztów, oszacowano, że z perspektywy NFZ, stosowanie produktu leczniczego Ladinorm, przy założeniu, że lek zostanie włączony istniejącej grupy limitowej jest tańsze od stosowania oddzielnych, jednoskładnikowych produktów zawierających ramipryl i bisoprolol. Natomiast z perspektywy wspólnej może być tańsze (w wariantcie zakładającym włączenia leku do grupy limitowej 40.0) lub droższe (w przypadku włączenia do grupy limitowej 44.0).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawione przez Wnioskodawcę wskazują na spadek wydatków płatnika publicznego (w przypadku włączenia leku do grupy limitowej 44.0) o ok. 1,33 mln PLN i 1,37 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji. Oszacowania własne Agencji, obejmujące m.in. uwzględnienie populacji pacjentów stosujących nierefundowane produkty złożone, prowadzą do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej Wnioskodawcy, tj. wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w zakresie [REDAKTOWANE] w I roku oraz [REDAKTOWANE] w II roku po objęciu refundacją produktu Ladinorm (zależności od przyjętej grupy limitowej).

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz, wykazaną biorównoważność produktu złożonego względem leków stosowanych w oddzielnych tabletkach, aktualne rekomendacje kliniczne, a także pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Ladinorm w grupie limitowej 40.0, uznając za zasadne dążenie do zapewnienia, by koszty leczenia produktem złożonym, ponoszone zarówno przez płatnika publicznego jak i pacjenta, nie przekraczały wydatków ponoszonych na leczenie skojarzone z wykorzystaniem dwóch oddzielnych produktów leczniczych.

Przedmiot wniosku

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

- Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 5 mg + 5 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198385; proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE],
- Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 5 mg + 10 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198446; proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE],
- Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 10 mg + 5 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198507; proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE],
- Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 10 mg + 10 mg, 30 szt., GTIN: 05995327198569; proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności [REDAKTOWANE] w istniejącej grupie limitowej 44.0 Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone lub nowej. Analizowano także alternatywny scenariusz, zakładający włączenie leku do grupy limitowej 40.0 Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze (NT) jest chorobą przewlekłą charakteryzującą się trwałym podwyższeniem ciśnienia krwi, definiowanym jako wartości ≥ 140 mm Hg dla ciśnienia skurczowego oraz ≥ 90 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego. W zależności od etiologii wyróżnia się nadciśnienie pierwotne, stanowiące ponad 90% przypadków, oraz nadciśnienie wtórne. NT stanowi jeden z głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak choroba niedokrwienna serca, udar mózgu czy przewlekła choroba nerek.

Liczba pacjentów z NT w Polsce wynosi około 11 milionów i utrzymuje się na stałym poziomie (dane z 2018-2022 r.).

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym ze schorzeniami kardiologicznymi, takimi jak choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca lub przebyty zawał mięśnia sercowego i z cukrzycą są obarczeni szczególnie wysokim ryzykiem zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca, jako komparatory dla ocenianej technologii, wskazał terapię skojarzoną ramiprylem oraz bisoprololem w oddzielnych tabletkach. Wybór ten został uznany za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ladinorm to połączenie ramiprylu, inhibitora konwertazy angiotensyny i bisoprololu, beta-adrenolityka.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) oceniany lek jest wskazany do stosowania 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 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 dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej preparatu złożonego RAM+BIS z terapią skojarzoną RAM+BIS w oddzielnych tabletkach we wnioskowanych wskazaniach.

Do analizy 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.

Skuteczność

Produkt badany w porównaniu z produktami alternatywnymi spełniał kryteria biorównoważności w odniesieniu do szybkości i zakresu wchłaniania ramiprylu, ramiprylatu oraz bisoprololu.

Bezpieczeństwo

Odnotowane w badaniach 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).

ChPL

Ramipryl w skojarzeniu z bisoprololem jest na ogół dobrze tolerowany, a obserwowane działania niepożądane wynikają z właściwości farmakologicznych obu substancji czynnych. Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje przede wszystkim uporczywy, suchy kaszel oraz reakcje związane z niedociśnieniem, w tym hipotonię (także o charakterze ortostatycznym) i omdlenia. Ponadto zgłaszano duszność, zapalenie oskrzeli i zapalenie zatok, zwiększenie stężenia potasu we krwi oraz skurcze i bóle mięśni. Bisoprolol natomiast najczęściej wiąże się z występowaniem zawrotów i bólu głowy, uczucia marnięcia kończyn, a także dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, takich jak nudności, wymioty, biegunka i zaparcia, oraz z uczuciem zmęczenia.

Ograniczenia

Brak danych w postaci badań z randomizacją bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z aktualnie stosowanym leczeniem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA) w 30-dniowym horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej.

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył włączenie leku Ladinorm do grupy limitowej 44.0 Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie produktu leczniczego Ladinorm w miejsce stosowania dwóch oddzielnych tabletek RAM + BIS, w wariancie nieuwzględniającym włączenia ocenianej interwencji oraz produktów jednoskładnikowych do części D2 Wykazu, a wydawanych jedynie za odpłatnością 30% (zgodnie z wnioskiem refundacyjnym), 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).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność związana z włączeniem ocenianych technologii na część D2 Wykazu oraz założenie zmiany CZN w przypadku zmiany grupy limitowej, do której byłyby włączane produkty Ladinorm.

Obliczenia własne Agencji

Wykonano obliczenia własne uwzględniające alternatywne wartości kluczowych parametrów. Wyniki uzyskane dla rocznego horyzontu czasowego dla średniej ważonej udziałami wszystkich prezentacji produktów wskazują, iż terapia produktem leczniczym 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).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.);

Zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowane przez wnioskodawcę ceny zbytu netto ocenianej technologii z perspektywy wspólnej, za opakowanie 30 kaps., odpowiednio dla prezentacji: 5 mg + 5 mg, 5 mg + 10 mg, 10 mg + 5 mg i 10 mg + 10 mg wynoszą: [], [], [] i [] w przypadku uwzględnienia leku w grupie limitowej 40.0 oraz: [], [], [], [], w przypadku włączenia do grupy limitowej 44.0.

Z perspektywy płatnika publicznego nie ma możliwości obliczenia ceny progowej dla produktu Ladinorm.

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przeprowadzono również analizę dopłat pacjenta.

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [] pacjentów w I roku oraz [] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wnioskodawcy, uwzględniające refundację w ramach wykazu A1 oraz grupy limitowej 44.0 wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ladinorm spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o:

- o ok. 1,38 mln PLN w I roku refundacji;
- o ok. 1,37 mln PLN w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego wynosi [REDACTED] w I roku i [REDACTED] PLN w II roku analizy.

W tym scenariuszu inkrementalne koszty pacjenta wynoszą od [REDACTED] do [REDACTED] w okresie 30 dni, w zależności od prezentacji leku.

Ograniczenia

Niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji docelowej - wnioskodawca szacując wielkość populacji, która może stosować wnioskowaną technologię oparł się na [REDACTED]

Pozostałe ograniczenia zostały wskazane w Analizie Weryfikacyjnej.

Obliczenia własne Agencji

W oszacowaniach własnych Agencji uwzględniono alternatywne wartości kluczowych parametrów.

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych NFZ oraz dodatkowo uwzględniono udział pacjentów stosujących nierefundowane produkty złożone na poziomie [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku analizy.

Przyjęcie tych założeń spowodowało zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej wnioskodawcy, tj. wykazano wydatki płatnika publicznego wynikające z objęcia refundacją produktu leczniczego Ladinorm, w wysokości:

- w przypadku włączenia do grupy limitowej 44.0:

- o [REDACTED] w I roku refundacji
- o [REDACTED] w II roku refundacji;

- w przypadku włączenia do grupy limitowej 40.0:

- o [REDACTED] w I roku refundacji
- o [REDACTED] w II roku refundacji;

- w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej:

- o [REDACTED] PLN w I roku refundacji
- o [REDACTED] PLN w II roku refundacji;

Wysokość dopłaty pacjenta w 30-dniowym okresie, w zależności od prezentacji leku, będzie wynosić od [REDACTED] do [REDACTED] (gdy lek zostanie włączony do grupy limitowej 40.0) lub od [REDACTED] do [REDACTED] (w przypadku włączenia do grupy limitowej 44.0).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia nadciśnienia tętniczego w zakresie stosowania preparatów złożonych, tj. 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. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, u pacjentów objętych wnioskowanym wskazaniem zaleca się rozpoczynanie leczenia nadciśnienia tętniczego od terapii skojarzonej, o ile to możliwe, w postaci preparatów złożonych. Wytyczne formułują zalecenia na poziomie grup terapeutycznych, bez wskazywania konkretnych substancji czynnych wchodzących w skład SPC. W analizowanej populacji, przy obecności współistniejących wskazań kardiologicznych, zaleca się stosowanie β -adrenolityków w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub blokerami receptora angiotensyny II, przy czym dobór terapii powinien uwzględniać indywidualny profil kliniczny pacjenta.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku złożonego zawierającego ramipryl i bisoprolol. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Ladinorm nie jest dostępny w obrocie, ani nie jest finansowany w żadnym z 30 wskazanych krajów UE i EFTA.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.01.2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2623.2025.2.DGO, PLR.4500.2624.2025.2.DGO, PLR.4500.2625.2025.2.DGO, PLR.4500.2626.2025.2.DGO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ladinorm, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras w kategorii w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 52/2026.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr nr 52/2026 z dnia 21 kwietnia 2026 roku w sprawie oceny leku Ladinorm (ramiprilum + bisoprololi fumaras) we wskazaniu dot. leczenia nadciśnienia tętniczego
2. 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.