



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku

Ramizek Plus (ramipryl + fumaran bisoprololu)

we wskazaniu:

**substytucyjne leczenie nadciśnienia tętniczego i (lub)
nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym
przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych
pacjentów odpowiednio kontrolowanych ramiprylem
i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania
w takich samych dawkach.**

Analiza weryfikacyjna

OTAP.4130.3.2026

Data ukończenia: 8.04.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Adamed Pharma S.A.

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności Adamed Pharma S.A.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

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

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

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

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

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

² podstawa prawna zakreślonych danych 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	15
4. Ocena analizy klinicznej	16
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	16
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	16
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	17
4.1.1.2. Ocena badań	18
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	18
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	18
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	18
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	18
5. Ocena analizy ekonomicznej	19
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	19
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	19
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	19
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	20
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	20
5.2.2. Wyniki analizy progowej	20
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	21
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	22
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	23
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	23
6. Ocena analizy wpływu na budżet	25
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	25
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	25
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	25
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	25
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	25
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	28
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 09.01.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami
PLR.4500.2636.2025.3.DGO, PLR.4500.2638.2025.3.DGO,
PLR.4500.2637.2025.3.DGO, PLR.4500.2639.2025.3.DGO,
PLR.4500.2840.2025.3.DGO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ramizek Plus, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 2,5 mg + 2,5 mg, 30 kaps., GTIN: 05900411008853,
 - Ramizek Plus, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 5 mg + 2,5 mg, 30 kaps., GTIN: 05900411008891,
 - Ramizek Plus, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 5 mg + 5 mg, 30 kaps., GTIN: 05900411008938,
 - Ramizek Plus, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 10 mg + 5 mg, 30 kaps., GTIN: 05900411008976,
 - Ramizek Plus, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 10 mg + 10 mg, 30 kaps., GTIN: 05900411009010
- 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:

- 30%

Grupa limitowa:

- 40.0 Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego

Proponowana cena zbytu netto:

Nazwa i dawka leku	Zawartość opakowania (kaps.)	Cena zbytu netto [PLN]
Ramizek Plus, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras (2,5 mg + 2,5 mg)	30	
Ramizek Plus, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras (5 mg + 2,5 mg)	30	
Ramizek Plus, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras (5 mg + 5 mg)	30	
Ramizek Plus, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras (10 mg + 5 mg)	30	
Ramizek Plus, 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

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. Mariana Adamkiewicza 6A,

05–152 Czosnów

Wnioskodawca

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. Mariana Adamkiewicza 6A,

05–152 Czosnów

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Ramizek Plus 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Ramizek Plus jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. 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 Ramizek Plus

Prezentacja	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
2,5 mg + 2,5 mg					30%	
5 mg + 5 mg					30%	
5 mg + 10 mg					30%	
10 mg + 5 mg					30%	
10 mg + 10 mg					30%	

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

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze (NT) charakteryzuje się trwałym podwyższeniem ciśnienia krwi – ciśnienie skurczowe ≥ 140 mm Hg oraz rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. NT jest jednym z głównych czynników wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Niekontrolowana choroba zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (stabilnej dławicy piersiowej, niestabilnej choroby wieńcowej i zawału serca, a także ostrej i przewlekłej niewydolności serca na tle niedokrwinnym), udaru mózgowego, chorób nerek i zgonu (PTNT/PTK 2024).

Liczba pacjentów z NT w Polsce wynosi około 11 milionów i utrzymuje się na stałym poziomie (dane za 2018-2022 r.). W 2021 r. najwięcej pacjentów stosowało leki w monoterapii – 54%, natomiast leki złożone zawierające dwie substancje czynne w postaci SPC (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 opinie 1 eksperta klinicznego: prof. dr hab. Waldemar Banasiak 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 pacjenci młodszy oraz mający problem ze stosowaniem terapii wielowiekowej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej 1 badanie

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 rocznym horyzoncie czasowym. W ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył, iż Ramizek Plus zostanie włączony do grupy 40.0. Przedstawiono wyniki bez uwzględnienia włączenia ocenianej interwencji oraz produktów jednoskładnikowych do części D2 Wykazu.

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

- tańsze o [] i droższe o [] (dla prezentacji 2,5 mg + 2,5 mg);
- tańsze o [] i droższe o [] (5 mg + 2,5 mg);
- tańsze o [] i droższe o [] (5 mg + 5 mg);
- tańsze o [] (10 mg + 5 mg);
- tańsze o [] (10 mg + 10 mg);
- tańsze o [] i droższe [] (łącznie dla wszystkich prezentacji).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki, w których uwzględniono włączenie produktów Ladinorm na listę D2 wykazu oraz uwzględnienie w ramach innych grup limitowych. Przy włączeniu ocenianych interwencji na listę D2 w miejsce produktów w oddzielnych tabletkach w zależności od opakowania uzyskano oszczędności z perspektywy NFZ (Ramizek Plus 10 mg + 5 mg w wysokości []; Ramizek Plus 10 mg + 10 mg: []) lub poniesiono dodatkowe wydatki (Ramizek Plus dla wszystkich prezentacji łącznie: []; Ramizek Plus 2,5 mg + 2,5 mg: []; Ramizek Plus 5 mg + 2,5 mg: []; Ramizek Plus 5 mg + 5 mg: []).

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

Największy wpływ na wydatki miała kwalifikacja leku Ramizek Plus do konkretnej grupy limitowej, która wiązała się ze zmianą wnioskowania względem scenariusza podstawowego.

W ramach oszacowań własnych analitycy Agencji uwzględnili dodatkowy scenariusz, w którym produkt leczniczy Ramizek Plus nie został włączony na część D2 wykazu, natomiast został zakwalifikowany do grupy limitowej 44.0 oraz nowej grupy limitowej. Wyniki uzyskane dla rocznego horyzontu czasowego wskazują, iż terapia preparatem Ramizek Plus odpowiednio w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej jest:

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

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność związana z włączeniem ocenianych technologii na część D2 oraz grupy limitowej. Zmiany w obrębie tego parametru powodują zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej. Dodatkowo nie zidentyfikowano dokładnych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

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

[]
[]

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego na wykazie A1 będzie generować:

- wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego:
 - 1 195 386 PLN w 1. roku;
 - 206 280 PLN w 2. roku;

- oszczędności z perspektywy wspólnej:

- [redacted];
- [redacted].

Obliczenia własne Analityków Agencji (przedstawione w 6.3.2.) potwierdzają wnioskowanie zaprezentowane 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

Nie dotyczy.

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	- Ramizek Plus, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 2,5 mg + 2,5 mg, 30 kaps., GTIN: 05900411008853, - Ramizek Plus, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 5 mg + 2,5 mg, 30 kaps., GTIN: 05900411008891, - Ramizek Plus, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 5 mg + 5 mg, 30 kaps., GTIN: 05900411008938, - Ramizek Plus, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 10 mg + 5 mg, 30 kaps., GTIN: 05900411008976, - Ramizek Plus, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras, kaps. twarde, 10 mg + 10 mg, 30 kaps., GTIN: 05900411009010
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. Przeciętą 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 beta1-adrenolitykiem o dużej wybiórczości, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i istotnego klinicznie działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie małe powinowactwo do receptorów beta2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń, jak również do receptorów beta2, związanych z regulacją metaboliczną. Dlatego zazwyczaj bisoprolol nie wywiera wpływu na opór w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne zależne od receptorów beta2. Wybiórcze działanie na receptory beta1-adrenergiczne utrzymuje się również poza zakresem 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	Procedura zdecentralizowana. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.07.2022
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Lek Ramizek Plus jest wskazany jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym: - u pacjentów z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub - u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po >48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego). U dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

ChPL Ramizek Plus

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT): <https://www.nadcisnienietetnicze.pl/>;
- European Society of 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> <i>Brak informacji</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak informacji</i>	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> <i>Autorzy zgłaszają konflikt interesów</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>European Society of Hypertension</i>	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> <i>Autorzy zgłaszają konflikt interesów</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>European Society of Cardiology</i>	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>Sila 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> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	U dorosłych z NT o stopni zaawansowania 2 (SBP $\geq$140 mm Hg i DBP $\geq$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>Sila zaleceń:</u> <i>Klasa I (silna): pozytywna rekomendacja</i> <u>Jakość dowodów:</u> <i>Poziom B-R: dowody umiarkowanej jakości, dane pochodzące z $\geq$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	Tak	„Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Ramizek Plus 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 Wnioskodawca przyjął, iż jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Ramizek Plus będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu ramiprylu i bisoprololu w dwóch oddzielnych tabletkach”.	Wybór zasadny
Bisoprolol	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 listy wykazu listy leków refundowanych.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i(lub) nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym: - z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub - z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego). Dopuszczono także włączenie rejestracyjnych badań biorównoważności przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach.	Pacjenci w innym stanie klinicznym.	Brak uwag.
Interwencja	Podanie leku złożonego z ramiprylu i bisoprololu w dawkach 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg. W przypadku braku badań dotyczących efektywności ww. produktu złożonego, dopuszczano możliwość włączenia badań pierwotnych dla stosowania ww. leków w analogicznych dawkowaniach, ale podawanych w postaci osobnych tabletek, o tej samej porze dnia.	Podanie leku złożonego: - w innej postaci farmaceutycznej niż doustna; - w dawce niezgodnej z ChPL; - z częstotliwością niezgodną z ChPL.	Brak uwag.
Komparatory	Politerapia ramiprylem w dawce 2,5, 5 mg lub 10 mg i bisoprololem w dawce 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg, przyjmowanymi raz na dobę, w postaci osobnych tabletek w skojarzeniu odpowiadającym dawkom (mocom) produktu złożonego Ramizek Plus.	Dawkowanie inne niż wskazane.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia zależnej od zdrowia, profilu bezpieczeństwa, biorównoważności oraz parametrów związanych ze stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich: <i>adherence, compliance, persistence</i> .	Dotyczące trzeciorzędowych, klinicznie nieistotnych punktów końcowych.	Brak uwag.
Typ badań	Dowolne badania pierwotne, w tym badania jednoramienne, w których stosowano wnioskowaną interwencję w postaci produktu złożonego (lub w przypadku braku takich badań – politerapię ramiprylem i bisoprololem), w postaci pełnotekstowych publikacji lub abstraktów. Przeglądy systematyczne lub raporty HTA lub opracowania na potrzeby rejestracji przedłożone do EMA, w których uwzględniano dowolne badania pierwotne, w których stosowano wnioskowaną interwencję w postaci produktu złożonego (lub w przypadku braku takich badań – politerapię ramiprylem i bisoprololem), w postaci pełnotekstowych publikacji lub abstraktów.	Badania pierwotne: - oceniające tylko właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne (nie dotyczy badań biorównoważności); - przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych; - oceniające efektywność kosztową; - przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach <i>in vitro</i>; Opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (wykluczono)	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy lub raportu HTA); Opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.	

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 jedno badanie SYNOPSIS

Wnioskodawca zidentyfikował badania wtórne oraz rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world evidence, RWE) spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jednakże, w ramach niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia tych badań ze względu na brak stosowania w nich produktu złożonego BIS+RAM w postaci jednej tabletki.

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

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wybrane punkty końcowe
1	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7
	8	8	8	8
	9	9	9	9
	10	10	10	10
2	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7
	8	8	8	8
	9	9	9	9
	10	10	10	10
3	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7
	8	8	8	8
	9	9	9	9
	10	10	10	10
4	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7
	8	8	8	8
	9	9	9	9
	10	10	10	10
5	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7
	8	8	8	8
	9	9	9	9
	10	10	10	10
6	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7
	8	8	8	8
	9	9	9	9
	10	10	10	10
7	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7
	8	8	8	8
	9	9	9	9
	10	10	10	10
8	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7
	8	8	8	8
	9	9	9	9
	10	10	10	10
9	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7
	8	8	8	8
	9	9	9	9
	10	10	10	10
10	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
	5	5	5	5
	6	6	6	6
	7	7	7	7
	8	8	8	8
	9	9	9	9
	10	10	10	10

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy.

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 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: Ramizek Plus (ramipryl + bisoprolol).

Komparator: ramipryl oraz bisoprolol podawane osobno.

Populacja docelowa

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach jak w analizowanym produkcie złożonym.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto roczny 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). Nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS).

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca w ramach wyszukiwania nie odnalazł źródeł danych dotyczących wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji w trakcie stosowania ramiprylu i bisoprololu, w ramach niniejszej analizy wykorzystano wyniki przeglądu systematycznego wag użyteczności chorych na nadciśnienie tętnicze z populacji chińskiej.

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 40.0 do 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.

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

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Ramizek Plus	ramipryl + bisoprolol	Ramizek Plus	ramipryl + bisoprolol
Wszystkie prezentacje łącznie				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ramizek Plus 2,5 mg + 2,5 mg, 30 kaps.				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ramizek Plus 5 mg + 2,5 mg, 30 kaps.				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ramizek Plus 5 mg + 5 mg, 30 kaps.				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ramizek Plus 10 mg + 5 mg, 30 kaps.				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ramizek Plus 10 mg + 10 mg, 30 kaps.				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (w przypadku braku uwzględnienia produktów Ramizek Plus na liście D2) stosowanie produktów Ramizek Plus w miejsce ramiprylu i bisoprololu stosowanych w oddzielnych tabletkach wiąże się z oszczędnościami z perspektywy NFZ w przypadku każdego z opakowań, a średnie oszczędności (uwzględniające prognozowane udziały opakowań w rynku) wynoszą . Z perspektywy wspólnej w zależności od opakowania wyniki wskazują na dodatkowe wydatki lub oszczędności, przy czym wynik uśredniony wskazuje na dodatkowe wydatki względem ramiprylu i bisoprololu w oddzielnych tabletkach w wysokości .

5.2.2. Wyniki analizy progowej

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

Poniżej przedstawiono wyniki uwzględniające włączenie na część D2 Wykazu. W przypadku, gdy koszt stosowania produktu Ramizek Plus za DDD jest niższy niż koszt terapii ramiprylem i bisoprololem w oddzielnych

tabletkach oraz nie zostanie uwzględniona opcja wejścia leku na listę 65+ nie ma możliwości obliczenia ceny progowej z perspektywy NFZ. Limit finansowania w takiej sytuacji nie zależy od CZN ocenianej technologii, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym CZN może być teoretycznie dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny). Wyniki oszacowań CZN z perspektywy wspólnej nie są zależne od uwzględnienia ocenianej technologii w części D2 Wykazu (tj. wyniki są identyczne).

Tabela 8. Wyniki obliczenia CZN leku Ramizek Plus z uwzględnieniem włączenia na część D2 Wykazu. Obliczenia wnioskodawcy

Ramizek Plus (postać)	Perspektywa płatnika [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Grupa limitowa 40.0		
2,5 mg + 2,5 mg, 30 kaps.		
5 mg + 2,5 mg, 30 kaps.		
5 mg + 5 mg, 30 kaps.		
10 mg + 5 mg, 30 kaps.		
10 mg + 10 mg, 30 kaps.		
Grupa limitowa 44.0		
2,5 mg + 2,5 mg, 30 kaps.		
5 mg + 2,5 mg, 30 kaps.		
5 mg + 5 mg, 30 kaps.		
10 mg + 5 mg, 30 kaps.		
10 mg + 10 mg, 30 kaps.		

CZN – cena zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Kluczowy wpływ na wyniki analizy wrażliwości wykazano przede wszystkim dla uwzględnienia produktu Ramizek Plus w ramach wykazu D2 oraz kwalifikacji do grupy limitowej. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki AE w których włączono lek do części wykazu D2.

Tabela 9. Wyniki analizy podstawowej – z uwzględnieniem włączenia na część wykazu D2 (bezpłatny u 65+ lat)

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Ramizek Plus	ramipryl + bisoprolol	Ramizek Plus	ramipryl + bisoprolol
Wszystkie prezentacje łącznie				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ramizek Plus 2,5 mg + 2,5 mg, 30 kaps.				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ramizek Plus 5 mg + 2,5 mg, 30 kaps.				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ramizek Plus 5 mg + 5 mg, 30 kaps.				
Koszt leczenia [PLN]				

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Ramizek Plus	ramipryl + bisoprolol	Ramizek Plus	ramipryl + bisoprolol
Różnica kosztów [PLN]				
Ramizek Plus 10 mg + 5 mg, 30 kaps.				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Ramizek Plus 10 mg + 10 mg, 30 kaps.				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy uwzględnieniu produktów Ramizek Plus na liście D2 zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej wiąże się z dodatkowymi wydatkami lub oszczędnościami względem ramiprylu i bisoprololu w oddzielnych tabletkach w zależności od opakowania.

Z perspektywy NFZ wyniki wskazują na średnie dodatkowe wydatki względem ramiprylu i bisoprololu stosowanych w oddzielnych tabletkach wynoszące [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] (brak zmiany względem braku umieszczenia leku na liście D2).

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 grupy limitowych 44.0 oraz do nowej grupy limitowej przy jednoczesnym braku włączenia na część D2 Wykazu przedstawiono w rozdziale 5.3.2 niniejszej AWA.

Ponadto do zmiany wnioskowania dochodziło w przypadku przyjęcia założeń dotyczących braku pacjentów w wieku 65+ lat oraz całkowitym pominięciu aspektów związanych z wykazem D2 Obwieszczenia Min. Zdr.

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 podawanych 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 roczny 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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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 wnioskowanie wskazanie (zastosowanie wnioskowanej technologii u pacjentów skutecznie leczonych skojarzeniem ramiprylu oraz bisoprololu) oraz [REDAKTOWANE], w opinii analityków Agencji dobór techniki analitycznej jest właściwy. Wnioskodawca jako jedyne ograniczenie analizy wskazał przyjęcie braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych interwencji.

Mając na uwadze [REDAKTOWANE], a także zastosowaną technikę analityczną (CMA), przyjęcie wag użyteczności dla populacji chińskiej w ramach niniejszej analizy nie stanowi ograniczenia.

Kluczowy wpływ na wyniki analizy ma włączenie do grupy limitowej oraz decyzja o włączeniu na część D2 Wykazu. Zmiany w obrębie tych parametrów powodują zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną w ramach której nie stwierdzono błędów w modelu, natomiast w ramach walidacji zewnętrznej nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu, wpływających na przedstawione wyniki.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach oszacowań własnych analitycy Agencji uwzględnili dodatkowy scenariusz, w którym produkt leczniczy Ramizek Plus nie został włączony na część D2 wykazu, natomiast został zakwalifikowany do grupy limitowej 44.0 oraz nowej grupy limitowej. Pozostałe wartości parametrów pozostały niezmiennie względem analizy podstawowej wnioskodawcy. W oszacowaniach przedstawiono wyłącznie uśrednione wyniki obejmujące wszystkie prezentacje.

Tabela 11. Obliczenia własne Agencji, bez uwzględnienia na części D2 wykazu.

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Ramizek Plus	ramipryl + bisoprolol	Ramizek Plus	ramipryl + bisoprolol
Analiza podstawowa				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				
Grupa limitowa 44.0				
Koszt leczenia [PLN]				
Różnica kosztów [PLN]				

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Ramizek Plus	ramipryl + bisoprolol	Ramizek Plus	ramipryl + bisoprolol
Nowa grupa limitowa				
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 Ramizek Plus w miejsce ramiprylu i bisoprololu w oddzielnych tabletkach wiąże się z oszczędnościami z perspektywy NFZ w wysokości (względna zmiana o (względem analizy podstawowej)), natomiast w perspektywie wspólnej z dodatkowymi kosztami wynoszącymi (względna zmiana o).

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

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 perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Analiza została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Struktura modelu

Model został wykonany przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel, na podstawie założeń i wartości parametrów modelu ekonomicznego. Model obejmuje wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny, maksymalny oraz analizę wrażliwości. Oszacowania kosztu wnioskowanej technologii wykonano z uwzględnieniem kwalifikacji do grupy limitowej „40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowaną populację 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 Ramizek Plus do grupy limitowej 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego. Na podstawie oszacowania liczby pacjentów, którzy będą stosowali wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji oszacowano udział wnioskowanej technologii:

- [] w 1. roku;
- [] w 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 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.

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	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 13. Wyniki oszacowań Wnioskodawcy wpływu na budżet publicznego płatnika w wariantach podstawowym: wnioskowana interwencja bez uwzględnienia na wykazie D2 - populacja 65+

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenci) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt ramipryl + bisoprolol stosowanych w osobnych preparatach	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszt wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt ramipryl + bisoprolol stosowanych w osobnych preparatach	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszt wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt ramipryl + bisoprolol stosowanych w osobnych preparatach	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	1 195 386	206 280	[redacted]	[redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy publicznego płatnika (koszty NFZ uwzględniają refundację w ramach wykazu A1) wskazują na wzrost odpowiednio o ok. 1,2 mln PLN i 0,2 mln PLN w 1. i 2. roku analizy. W przypadku uwzględnienia perspektywy wspólnej, oszczędności będą wynosić odpowiednio [redacted] i [redacted] w 1. i 2. roku analizy.

Wyniki analiz przedstawione powyżej i poniżej uwzględniają obniżenie dopłaty pacjenta o 10% dla wnioskowanej technologii (art. 6 ust. 2a pkt 1 Ustawy o Refundacji).

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 Ramizek Plus na wykazie leków wydawanych bezpłatnie pacjentom 65+ (D2).

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem wykazu D2 – populacja pacjentów 65+

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenci) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszt ramipryl + bisoprolol				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszt ramipryl + bisoprolol				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszt ramipryl + bisoprolol				
Koszty sumaryczne	4 048 197	3 952 442		

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 wydatków w 1. i 2. roku o ok. 4 mln PLN. W przypadku uwzględnienia perspektywy wspólnej, oszczędności będą wynosić odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

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 przypadku uwzględnienia perspektywy wspólnej, oszczędności będą wynosić odpowiednio od i od w 1. i 2. roku analizy.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości w 44 scenariuszach uzyskując inkrementalny przedział wydatków publicznego płatnika w zakresie od w 1. roku (zmiana od) oraz od w 2. roku (zmiana od). W ramach testowanych scenariuszy, wyłączność rynkowa dla leku Ramizek Plus miała największy wpływ na wzrost wydatków publicznego płatnika. Kierunek wnioskowania w zaprezentowanych scenariuszach jest spójny, tj. objęcie refundacją produktu Ramizek Plus spowoduje wzrost wydatków publicznego płatnika. Umieszczenie produktu na wykazie D2 nie wpływa na wnioskowanie.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 15. 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	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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?	TAK	-
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;

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca przyjął konserwatywne podejście w ramach oszacowania populacji.

W przedstawionej analizie została uwzględniona populacja pacjentów stosujących leki nieobjęte refundacją. Powyższe założenie znajduje odzwierciedlenie w oszacowaniach wpływu na budżet publicznego płatnika oraz koszty ponoszone przez pacjentów.

Przyjęto prawidłowe założenia w zakresie przyjętych grup limitowych.

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 błąd w oszacowaniu zawartym w: Tabela 2. AWB wnioskodawcy „Koszt DDD składników ocenianej technologii medycznej”, dotyczącym wyznaczenia średniej ceny zbytu netto za DDD. Obliczenia dla poszczególnych dawek ramiprylu i bisoprololu wyznaczono na podstawie średniej ważonej liczbą DDD dla całych grup limitowych. Tym samym wyznaczone wartości średniej są niższe niż najniższy koszt za DDD dla wymienionych w tabeli dawek ramiprylu i bisoprololu. Zidentyfikowany błąd nie wpływa na wnioskowanie.

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- niepewność związana z wybranymi parametrami określonymi na podstawie analizy ekonomicznej wpływa również oszacowania analizy na budżet publicznego płatnika.
- niepewność związana z oszacowaniem populacji pacjentów wynikająca z danych źródłowych oraz założeniami w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków jakie posiada analiza wpływu na budżet:

- 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. Niepewność wpływa na przejęcie rynku vs. założenia Wnioskodawcy w przedmiotowej analizie.
- niepewność dotycząca wpisania leku na listę D2 (populacja pacjentów 65+) - wpływa na wysokość odpłatności u ok. 60-70% pacjentów stosujących wnioskowaną technologię oraz na wysokość wydatków ponoszonych przez NFZ.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę obliczenia Wnioskodawcy oparte na DDD ramiprylu lub bisoprololu w części analizy: wyznaczenie wysokości limitu finansowania, ceny detalicznej oraz odpłatności pacjenta, kosztu za 1 tabletkę w oszacowaniach wpływu na budżet publicznego płatnika i pacjenta, analitycy Agencji wykonali obliczenia własne. Ponadto przetestowano kwalifikację wnioskowanej technologii do alternatywnych grup limitowych

z parametrem lub bez refundacji na wykazie D2. Poniżej zestawiono obliczenia własne z obliczeniami Wnioskodawcy.

Tabela 16. Wyniki obliczeń własnych Agencji - wyniki inkrementalne wpływu na budżet publicznego płatnika

Testowany wariant		NFZ [PLN]		NFZ + pacjent [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa Wnioskodawcy	grupa limitowa (40.0)	1 195 386	206 280	-1 088 045	-624 971
	grupa limitowa (40.0) + D2 (populacja pacjentów 65+)	4 048 197	3 952 442	-1 088 045	-624 971
Obliczenia własne Agencji	grupa limitowa (44.0)				
	grupa limitowa (44.0) + D2 (populacja pacjentów 65+)				
	nowa grupa limitowa				
	nowa grupa limitowa + D2 (populacja pacjentów 65+)				

Zgodnie z wynikami obliczeń własnych Agencji, objęcie refundacją Ramizek Plus w nowej grupie limitowej najbardziej wpłynie na wydatki z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent). W każdym z testowanych wariantów umieszczenie leku na wykazie D2 powodowało wzrost wydatków publicznego płatnika. Objęcie refundacją w ramach grupy limitowej 44.0 zwiększa wydatki po stronie publicznego płatnika, natomiast objęcie refundacją w grupie limitowej 40.0 przesunęło oszczędności w stronę pacjenta.

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

Tabela 17. Wyniki obliczeń własnych Agencji – zestawienie odpłatności pacjenta (bez wykazu D2)

Prezentacja leku Ramizek Plus	Cena zbytu netto [PLN]	Nowa grupa limitowa [PLN]	40.0 grupa limitowa [PLN]	44.0 grupa limitowa [PLN]
2,5 mg + 2,5 mg, 30 kaps.				
5 mg + 2,5 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 Ramizek Plus (ramipryl+bisoprolol) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach jak w analizowanym produkcie złożonym przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

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

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 18. 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	Tak	Tak	Zgodnie z SPC	Poziom refundacji zależy od dochodu pacjenta	Nie
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	Tak	Tak	Zgodnie z SPC	Lista A	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ramizek Plus w dawkach: 2,5 mg + 2,5 mg, 5 mg + 2,5 mg, 5 mg + 5 mg, 10 mg + 5 mg, 10 mg + 10 mg jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi do 100% na liście A. W rozpatrywanych krajach nie stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

AE	Ramizek Plus (30 kapsulek twardych z 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg ramiprylu i 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg bisoprololu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, analiza ekonomiczna, Wersja 1.0, Kraków, grudzień 2025
AKL	Ramizek Plus (produkt złożony ramipryl+bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym, Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań, Kraków, grudzień 2025
APD	Ramizek Plus (produkt złożony ramipryl+bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym, Analiza problemu decyzyjnego (APD), Kraków, grudzień 2025
AWB	Ramizek Plus (30 kapsulek twardych z 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg ramiprylu i 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg bisoprololu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, Kraków, grudzień 2025

Badania pierwotne i wtórne

SYNOPSIS	Dokument dostarczony przez wnioskodawcę
----------	---

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 Ramizek Plus 5 mg + 5 mg	https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/44529/characteristic (data dostępu: 23.02.2026 r.)
-------------------------------	---