

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: sprawy znak OTAP.4130.11.2026 — uzupełnienie analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol), kapsułki twarde 2,5 mg + 5 mg, 5 mg + 5 mg oraz 10 mg + 5 mg, 30 kaps. (GTIN 05909991593933, 05909991593964, 05909991593995).

Szanowni Państwo,

w odpowiedzi na pismo z dnia 13 sierpnia 2026 r., wydane na podstawie art. 35 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Wnioskodawca — Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. — przedstawia poniżej odniesienie do wskazanych niezgodności oraz przekazuje uzupełnione analizy.

Analiza Ekonomiczna:

Uwaga AOTMiT

1. Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. a Rozporządzenia).

W analizach Wnioskodawcy w ramach technologii opcjonalnej uwzględniono: ramipryl oraz nebiwolol podawane w osobnych tabletkach. W zakładce 01_inp_mrkt_iqvia widnieje informacja dotycząca całkowitego kosztu refundacji oraz w zakładce 01_DB_refund_long_NFZ wolumenu refundacji produktów zawierających ramipryl i nebiwolol. Natomiast w modelu ekonomicznym w zakładce 00_dict_substancje_gtin zostało uwzględnione jedynie część substancji. Istnieją uzasadnione wątpliwości czy ceny i wolumeny wszystkich produktów są brane pod uwagę w obliczeniach.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono założenia dotyczące włączenia wnioskowanej technologii do wykazu bezpłatnych leków dla osób, które ukończyły 65. rok życia (wykaz D2). Włączenie technologii do wskazanego wykazu nie stanowi jednak bezpośredniej konsekwencji objęcia jej refundacją na warunkach określonych we wniosku i jest uzależnione od podjęcia odrębnego rozstrzygnięcia. Zwracam się z prośbą o przedstawienie (w ramach analizy podstawowej) wyników nieuwzględniających włączenia wnioskowanej technologii do wykazu D2, natomiast wariant zakładający objęcie technologii uprawnieniem należącym do wykazu D2 w analizie wrażliwości. Powyższe jest niezbędne w celu zapewnienia zgodności analizy § 5 ust. 2 pkt 1 lit. a i § 6 ust. 1 pkt 5.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Kompletność danych kosztowych.

Zgodnie z Wykazem leków refundowanych obowiązującym na dzień 1 lipca 2026 r. refundacją objęte są 63 prezentacje produktów jednoskładnikowych zawierających ramipryl oraz 19 prezentacje produktów jednoskładnikowych zawierających nebiwolol w dawce 5 mg.

Średni koszt refundacji NFZ i wielkość dopłaty pacjenta dla ramipryl w opakowaniach jednoskładnikowych wyznaczono uwzględniając wolumen sprzedaży za okres 09.2023-03.2026 w podziale na poszczególne dawki 2,5; 5,0 i 10 mg. W procesie wyznaczono ważony wolumenem koszt refundacji dla 6 wirtualnych segmentów rynku odpowiadających dawkom (2,5, 5,0 i 10,0 mg) i wielkości opakowania 28 i 30 tabl. (opakowania o istotnym wolumenie sprzedaży). Wynik zagregowano metodą średniej ważonej prognozowanego wolumenu do kosztu opakowania 30 tabletkowego (wielkość opakowań wnioskowanych).

Koszt refundacji każdego z 6 segmentów rynku wyznaczono, uwzględniając wszystkie opakowania występujące w sprawozdawczości NFZ, natomiast cenę detaliczną tych segmentów — na podstawie danych IQVIA, dostępnych dla tych samych 44 prezentacji, co dane NFZ (po jednej na markę i dawkę).

Analogiczny proces analityczny przeprowadzono dla produktów zawierających nebiwolol.

Założenie o objęciu wykazem D2.

Wnioskodawca podtrzymuje przyjęcie tego założenia w analizie podstawowej, wskazując na następujące okoliczności.

Wykaz D2 obejmuje leki przysługujące bezpłatnie świadczeniobiorcom po ukończeniu 65. roku życia. Zgodnie z

Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. wykazem tym objęte są wszystkie prezentacje grupy limitowej 40.0 oraz wszystkie prezentacje grupy limitowej 44.0 z wyjątkiem dwóch prezentacji produktu Zofenil (zofenoprilum calcium). W szczególności wykazem D2 objęte są wszystkie produkty złożone zakwalifikowane do grup limitowych 41 i 44, a także produkty zawierające ramipryl oraz nebiwolol — zarówno jednoskładnikowe, jak i złożone.

Równocześnie wariant, w którym produkt Polpril Nebi® nie zostaje zakwalifikowany do wykazu D2, przetestowano w jednoczynnikowej analizie wrażliwości — zarówno w analizie ekonomicznej, jak i w analizie wpływu na budżet. Kierunek wnioskowania pozostaje w nim niezmienny: objęcie refundacją produktu Polpril Nebi® wiąże się ze zmniejszeniem wydatków płatnika publicznego.

Wnioskodawca uwzględnia, że objęcie technologii wykazem D2 wymaga odrębnego rozstrzygnięcia i nie stanowi bezpośredniej konsekwencji decyzji o objęciu refundacją na warunkach określonych we wniosku. Z tego względu wariant nieuwzględniający wykazu D2 przedstawiono wraz z pełnym zestawem wyników. Utrzymanie założenia o kwalifikacji do wykazu D2 w analizie podstawowej odzwierciedla natomiast oczekiwany stan faktyczny, wynikający z systematycznego obejmowania tym wykazem produktów obu właściwych grup limitowych, i pozwala oszacować koszty oraz oszczędności płatnika w warunkach najbardziej prawdopodobnych.

Uwaga AOTMiT

2. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3; (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

W analizie ekonomicznej Wnioskodawcy odnoszono się wielokrotnie do horyzontu czasowego, który jest niedoprecyzowany. W rozdziale na temat horyzontu czasowego analizy ustalono go na długość decyzji refundacyjnej, natomiast w rozdziale na temat dyskontowania odniesiono się do braku zasadności dyskontowania w kontekście rocznego horyzontu czasowego, gdyż nie obejmuje on pierwszego roku analizy. W tym samym rozdziale jednocześnie wskazuje się, że okres dłuższy jest okresem alternatywnym. Proszę o ujednolicenie opisu horyzontu, w którym zostały przeprowadzone analizy.

Dodatkowo w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy zaczynając od streszczenia pojawia się stwierdzenie: „odpłatność ryczałtowa 30%”. W późniejszych rozdziałach pojęcia te używane są j.w. albo naprzemiennie. W rozdziale wyniki użyto sformułowania „W subpopulacji ryczałtowej” oraz w tabeli numer 12 użyto sformułowania „NFZ Ryczałt”. Natomiast w rozdziale dotyczącym poziomu odpłatności wskazywano na to, iż analizowany produkt leczniczy kwalifikuje się do odpłatności 30%. Taki opis uniemożliwia jednoznaczne stwierdzenia jaką odpłatność przyjęto w analizach Wnioskodawca.

W analizie stosowane jest również pojęcie miesięcznego kosztu terapii, jednak nie wskazano precyzyjnie założonej liczby dni.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Horyzont czasowy.

Opisy horyzontu ujednolicono. Za horyzont analizy podstawowej przyjęto 12 miesięcy: wobec założonej terapeutycznej równorzędności porównywanych technologii jedyną kategorią kosztów różniących pozostaje koszt farmakoterapii, a wydłużenie horyzontu nie ujawniłoby dodatkowych różnic między ramionami, lecz jedynie proporcjonalnie przeskalowało wynik, zwiększając niepewność oszacowań. Wariant 24-miesięczny przetestowano w analizie wrażliwości; zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT zastosowano w nim dyskontowanie kosztów.

Poziom odpłatności.

Przeprowadzono ponowną walidację dokumentów i ujednolicono opisy założeń odnoszących się do wnioskowanego dla technologii wnioskowanej poziomu odpłatności 30% i rozdziału subpopulacji według wieku: 65+, poniżej 65. r.ż.

Miesięczny koszt terapii.

Doprecyzowano, że model ma charakter kalkulacji kosztu farmakoterapii na pacjenta miesięcznie, przy założeniu, że miesiąc liczy 30,42 dnia, to jest 365 podzielone przez 12.

Uwaga AOTMiT

3. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Model elektroniczny dołączony do wniosku jest bardzo rozbudowany. Jednocześnie wydaje się zawierać arkusze z danymi, które nie są wykorzystywane do przeprowadzonych oszacowań. Proszę o dostosowanie modelu elektronicznego w taki

sposób, aby zawierał jedynie dane wykorzystywane do oszacowań, w celu zwiększenia przejrzystości i umożliwienia weryfikacji.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Model elektroniczny został dostosowany pod kątem przejrzystości i możliwości weryfikacji. Do pliku dołączono panel nawigacyjny, który opisuje strukturę modelu i umożliwia bezpośrednie przejście do każdego arkusza wejściowego, obliczeniowego i wynikowego, ze wskazaniem funkcji każdego z nich oraz kierunku przepływu danych. Panel wyodrębnia w szczególności arkusze zawierające dane wejściowe podlegające modyfikacji oraz arkusze prezentujące wyniki, co pozwala odtworzyć każdą kalkulację i powtórzyć ją po zmianie dowolnej z wprowadzanych wartości.

Arkusze zawierające dane źródłowe, które nie uczestniczą bezpośrednio w oszacowaniach analizy podstawowej, zachowano w modelu celowo. Ich usunięcie ograniczyłoby możliwość przeprowadzenia kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia, oraz uniemożliwiłoby prześledzenie ścieżki od danych źródłowych do wyniku. Arkusze te zostały oznaczone w panelu nawigacyjnym jako dane źródłowe.

Wnioskodawca pozostaje do dyspozycji Agencji w zakresie dalszych modyfikacji struktury modelu, jeżeli przyjęte rozwiązanie okazałoby się niewystarczające.

Uwaga AOTMiT

4. W przypadku gdy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

W analizie ekonomicznej Wnioskodawca wykorzystał ceny ważone obecnie refundowanych produktów zawierających ramipryl i nebiwolol. Mając na uwadze zapisy Ustawy o refundacji zasadnym jest wykorzystanie cen najtańszych produktów w obliczeniach cen progowych.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Wskazywane przepisy odnoszą się do oszacowań cen i kosztów technologii opcjonalnej jako całościowej interwencji terapeutycznej. W niniejszej analizie komparatorem jest schemat wielolekowy — jednoczesne stosowanie ramiprylu i nebiwololu w oddzielnych produktach leczniczych — a nie pojedyncze prezentacje handlowe poszczególnych leków. Terapia złożona z substancji monoskładnikowych stanowi jedną technologię medyczną.

Oszacowanie średniego ważonego kosztu stosowania technologii opcjonalnej odzwierciedla rzeczywistą strukturę rynku i faktyczne udziały poszczególnych prezentacji w refundacji. Ograniczenie kalkulacji wyłącznie do prezentacji najtańszych opierałoby się na założeniu, że każdy pacjent otrzymuje jednocześnie najtańsze opakowanie ramiprylu i najtańsze opakowanie nebiwololu — sytuacji, której nie potwierdzają dane refundacyjne. Wymagałoby to ponadto traktowania każdej prezentacji jako odrębnej technologii opcjonalnej i konstruowania arbitralnego zestawienia opakowań, nieodzwierciedlającego rzeczywistej struktury wykorzystania ani dostępności rynkowej poszczególnych produktów.

Analiza Wpływu na Budżet

Uwaga AOTMiT

5. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy o refundacji, nie zawiera szacowania rocznej liczebności populacji (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

W ramach analizy wpływu na budżet Wnioskodawca przyjął, iż penetracja rynku dla Polpril Nebi wyniesie 7,5% w wariancie podstawowym. W dokumencie nie znaleziono informacji na jakiej podstawie przyjęto taką wartość.

Również w analizach wrażliwości nie wskazano podstaw do przyjęcia użytych zakresów zmienności.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Dokument uzupełniono o oszacowanie rocznej liczebności populacji. Przedstawiono je w rozdziale „Populacja”, w czterech

podrozdziałach odpowiadających zakresowi § 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia: populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; populacji docelowej wskazanej we wniosku; populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana; oraz populacji, w której technologia będzie stosowana po wydaniu decyzji o objęciu refundacją.

Oszacowanie oparto na danych Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia, udostępnionych na wniosek Wnioskodawcy pismem z dnia 2 czerwca 2026 r. [REDACTED]

Odrębnym parametrem jest docelowy udział wnioskowanej technologii w tej populacji, przyjęty w wariancie podstawowym na poziomie 7,5%. Zakres zmienności testowany w analizie wrażliwości uzasadniono następująco: dolną granicę (3,75%) przyjęto jako połowę wartości podstawowej, natomiast górną (15%) wyznaczono metodą analogiczną do przyjętej w analizie dla produktu Ramizek Plus® (ramipryl + bisoprolol), zaakceptowanej przez Agencję w sprawie znak OTAP.4130.5.2026. Na podstawie Raportów refundacyjnych NFZ za 2025 r. oszacowano udział produktu złożonego lizynopryl + amlodypina w całkowitym rynku amlodypiny na poziomie 2,38%, odniesiono go do rynku ramiprylu, a następnie przeliczono na mianownik populacji stosującej jednocześnie ramipryl i nebiwołol.

Niezależnie od powyższego należy podkreślić, że pod względem wpływu na budżet płatnika publicznego przyjęty parametr ma charakter realistyczny i konserwatywny – podwyższenie przedmiotowego parametru proporcjonalnie zwiększa oszczędności NFZ.

W analizie wrażliwości przetestowano ponadto czas osiągnięcia plateau w zakresie od 12 do 36 miesięcy, moment przebiegu krzywej przejścia rynku od 3 do 12 miesięcy, poziom persystencji od 80% do 100% oraz wariant braku kwalifikacji produktu Polpril Nebi® do wykazu D2.

Grupa limitowa

Uwaga AOTMiT

6. W analizach, o których mowa w § 5 i § 6, wnioskodawca prezentuje oszacowania uwzględniające włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej (§ 7 ust. 1 Rozporządzenia).

Wnioskodawca założył włączenie Polpril Nebi do grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone (w tym ramipril). Jednakże zasadne jest przeprowadzenie dodatkowej analizy w ramach analizy wrażliwości, w której wnioskowany lek zostanie włączony do grupy limitowej 40.0 Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego (w tym nebiwołol) oraz do nowej oddzielnej grupy limitowej.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Technologia wnioskowana jest produktem złożonym zawierającym ramipryl oraz nebiwołol, tj. substancje należące do odmiennych klas farmakologicznych. Zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.

Kwalifikacja do grupy limitowej 44.0.

Za właściwą należy uznać kwalifikację produktu Polpril Nebi® do grupy limitowej 44.0. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. (Dz. U. z 2026 r. poz. 46) grupa ta obejmuje 99 opakowań produktów jednoskładnikowych oraz 67 opakowań produktów złożonych. Finansowaniem objęte są w niej złożenia ramiprylu z bisoprololem, felodypiną, hydrochlorotiazylem i indapamidem. Praktyka kwalifikowania do tej grupy produktów złożonych zawierających ramipryl ma zatem charakter systemowy, a nie jednostkowy.

Szczególnym punktem odniesienia dla technologii wnioskowanej jest produkt Ramizek Plus® (ramipryl + bisoprolol), zakwalifikowany do grupy 44.0. Oceniany produkt ma analogiczną konstrukcję terapeutyczną: zawiera ten sam inhibitor konwertazy angiotensyny — ramipryl — a różnica dotyczy wyłącznie rodzaju zastosowanego selektywnego beta-adrenolityku.

Bisoprolol i nebiwołol należą do tej samej klasy selektywnych beta-adrenolityków i jako produkty jednoskładnikowe objęte są wspólną grupą limitową 40.0. Podstawowy mechanizm działania obu substancji polega na selektywnej blokadzie receptorów β_1 -adrenergicznych; reprezentują one odpowiednio drugą i trzecią generację selektywnych beta-adrenolityków. Nebiwołol wykazuje dodatkowe właściwości wazodylatacyjne związane z oddziaływaniem na szlak L-arginina/tlenek azotu, co nie zmienia jego zasadniczej funkcji terapeutycznej ani przynależności do klasy. Wspólna kwalifikacja limitowa obu substancji potwierdza, że są one traktowane jako wykazujące podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.

Wnioskodawca podtrzymuje w związku z powyższym, że grupa limitowa 44.0 stanowi właściwą i wystarczającą kwalifikację technologii wnioskowanej.

Źródła informacji:

Uwaga AOTMiT

7. Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).

W analizach powoływano się m.in. na dokument dostarczony przez Zleceniodawcę (Pohl, M., Module 2.5 CLINICAL OVERVIEW. Ramipril and Nebivolol 2.5 mg + 5 mg, 5 mg + 5 mg & 10 mg + 5 mg hard capsules, June 2024) oraz MENARINI RICERCHE S.p.A., CLINICAL STUDY REPORT, Bioequivalence of Nebivolol and Ramipril following their oral co-administration as fixed and extemporaneous combination in healthy subjects, Final version 1.0, 16 MAY 2024, jednak nie zostały one dołączone do analiz, w związku z czym nie było możliwości ich weryfikacji (nie są to dane upublicznione).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

W załączeniu do niniejszego pisma Wnioskodawca przekazuje pełne teksty obu dokumentów wskazanych w uwadze:

[REDACTED]

Drugi dokument wskazany w uwadze:

2) Menarini Ricerche S.p.A., Clinical Study Report. Bioequivalence of Nebivolol and Ramipril following their oral co-administration as fixed and extemporaneous combination in healthy subjects, Final version 1.0, 16 May 2024.

jest dokumentem publicznie dostępnym: <https://www.isrctn.com/ISRCTN16567742>.

Równolegle z przekazaniem uzupełnień Wykonawca udostępnia pełną bibliografię dokumentacji.

Przekazanie uzupełnionych dokumentów

Uzupełnione analizy przekazano w formacie .docx w dwóch wersjach:

- 1) w wersji zawierającej wskazanie informacji stanowiących tajemnicę przedsiębiorcy w rozumieniu art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji, wraz z uzasadnieniem zastrzeżenia;
- 2) w wersji „czarnej”, właściwej do publikacji w biuletynie AOTMiT, w której informacje zastrzeżone zostały zaczerpnięte.