



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku

Polpril Nebi
(ramipryl+nebiwolol)

we wskazaniu:

leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego, przewlekłej niewydolności serca, choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca, nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą chorobą wieńcową, u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas jednoczesnego stosowania nebiwololu i ramiprylu w oddzielnych produktach leczniczych, w dawkach odpowiadających produktowi złożonemu.

Analiza weryfikacyjna

OTAP.4130.11.2026

Data ukończenia: 16 września 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)²⁾.

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AANP	American Association of Nurse Practitioners
AAPA	American Academy of Physician Associates
ABC	Association of Black Cardiologists
ACC	American College of Cardiology
ACCP	American College of Clinical Pharmacy
ACEI	inhibitor ACE – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors)
ACPM	American College of Preventive Medicine
AE	analiza ekonomiczna
AEs	Adverse Events
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGS	American Geriatrics Society
AHA	American Heart Association
AKL	analiza kliniczna
AMA	American Medical Association
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARB	blokery receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor blockers)
ASPC	American Society of Preventive Cardiology
AUC	pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (ang. area under the curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BB	beta-bloker
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CCB	blokery kanału wapniowego (ang. calcium channel blockers)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
Cmax	stężenie maksymalne w osoczu
CZN	cena zbytu netto
DBP	ciśnienie rozkurczowe (ang. diastolic blood pressure)
DT	diuretyk tiazydowy
DTP	diuretyk tiazydopodobny
EC	doraźne połączenie leków (ang. extemporaneous combination)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GMR	stosunek średnich geometrycznych (ang. geometric means ratio)
GTIN	Global Trade Item Number
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
NEB	nebiwolol
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMA	National Medical Association
NT	nadciśnienie tętnicze
PCNA	Preventive Cardiovascular Nurses Association
PO	poziom odpłatności
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

RAM	ramipryl
RCT	randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RWE	dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world evidence)
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SBP	ciśnienie skurczowe (ang. systolic blood pressure)
SGIM	Society of General Internal Medicine
SPC	lek złożony w postaci jednej tabletki (ang. single-pill combination)
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	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	19
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	19
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	20
5. Ocena analizy ekonomicznej	21
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	21
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	21
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	21
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	22
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	22
5.2.2. Wyniki analizy progowej	22
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	23
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	24
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	24
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	25
6. Ocena analizy wpływu na budżet	26
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	26
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy	26
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	26
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	27
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	27
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	27
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	28
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	29
7. Uwagi do zapisu programu lekowego	31

8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	32
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	33
10.	Źródła	34

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	13.07.2026 r. PLR.4500.1332.2026.3.AKA PLR.4500.1333.2026.3.AKA PLR.4500.1334.2026.3.AKA
---	---

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

- objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto leku
-

Wnioskowana technologia:

- Polpril Nebi, Ramiprilum + Nebivololi hydrochloridum, Kapsułki twarde, 2,5 mg + 5 mg, 30 kaps., GTIN: 05909991593933
- Polpril Nebi, Ramiprilum + Nebivololi hydrochloridum, Kapsułki twarde, 5 mg + 5 mg, 30 kaps., GTIN: 05909991593964
- Polpril Nebi, Ramiprilum + Nebivololi hydrochloridum, Kapsułki twarde, 10 mg + 5 mg, 30 kaps., GTIN: 05909991593995

Wnioskowane wskazanie:

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. w:

- leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
 - leczeniu przewlekłej niewydolności serca jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
 - leczeniu choroby wieńcowej jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
 - leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
 - leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą chorobą wieńcową jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.
-

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Grupa limitowa:

- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone
-

Proponowana cena zbytu netto

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK

☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Zakłady farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Ul. Pelpińska 19

83-200 Starogard Gdański

Polska

Wnioskodawca

Zakłady farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Ul. Pelpińska 19

83-200 Starogard Gdański

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowe wnioski dotyczą objęcia refundacją produktów leczniczych Polpril Nebi we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. dorośli z: nadciśnieniem tętniczym samoistnym; przewlekłą niewydolnością serca; chorobą wieńcową; nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca; nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą chorobą wieńcową, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas jednoczesnego stosowania nebiwololu i ramiprylu w oddzielnych produktach leczniczych, w dawkach odpowiadających produktowi złożonemu.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

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

Tabela 1. Koszty produktów leczniczych Polpril Nebi (ramiprilum + nebiwololum), kapsułki twarde [PLN]

Opakowanie	CZN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Polpril Nebi 2,5 mg/5 mg						30%	
Polpril Nebi 5 mg/5 mg						30%	
Polpril Nebi 10 mg/5 mg						30%	

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

Wnioskodawca w ramach przedłożonych analiz nie przedstawił dodatkowego scenariusza dotyczącego kwalifikacji leku do grupy limitowej 40.0 (w której obecnie znajduje się nebiwolol) oraz do nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze (NT) charakteryzuje się trwałym podwyższeniem ciśnienia krwi – ciśnienie skurczowe ≥ 140 mm Hg oraz rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. NT jest jednym z głównych czynników wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Niekontrolowana choroba zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (stabilnej dławicy piersiowej, niestabilnej choroby wieńcowej i zawału serca, a także ostrej i przewlekłej niewydolności serca na tle niedokrwinnym), udaru mózgowego, chorób nerek i zgonu. Liczba pacjentów z NT w Polsce wynosi około 11 milionów i utrzymuje się na stałym poziomie (dane za 2018-2022 r.) z czego tylko 9,6 miliona osób otrzymuje leczenie hipotensyjne. 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%.

Niewydolność serca to stan, w którym dochodzi do nieprawidłowego pompowania krwi, co w konsekwencji prowadzi do niewystarczającego dostarczania tlenu do poszczególnych narządów w organizmie. Przyczynami niewydolności serca są najczęściej: choroba niedokrwiennej serca, nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe serca i kardiomiopatie. Cechuje się dużą śmiertelnością, dlatego wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie ma na celu złagodzenie objawów oraz wydłużenie życia. Aktualnie na niewydolność serca choruje około 1,2 miliona Polaków, a co roku umiera 140 tysięcy z nich.

Choroba wieńcowa to choroba niedokrwiennej serca, która wynika ze zmian w tętnicach wieńcowych i tworzeniem się blaszki miażdżycowej. W konsekwencji prowadzi to do zmniejszonego przepływu wieńcowego i stałego lub napadowego niedokrwienia serca. Najbardziej znanymi postaciami są: dławica piersiowa i zawał serca. Główne czynniki ryzyka to: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i palenie tytoniu. Choroba ma charakter wieloczynnikowy, a jej rozpowszechnienie rośnie wraz ze starzeniem się populacji i globalizacją stylu życia. Największy udział w umieralności na tle sercowo-naczyniowym miała choroba niedokrwiennej serca. Chorobowość rejestrowana z powodu choroby niedokrwiennej serca wynosiła 2,3 miliona osób w 2024 r.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator Wnioskodawca wskazał: ramipryl i nebiwolol w oddzielnych preparatach w dawkach takich jak w produkcie leczniczym Polpril Nebi. Wybór ten został uznany za zasadny. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego znajduje się zalecenie przyjmowania terapii w postaci preparatów złożonych natomiast w wytycznych dotyczących leczenia niewydolności serca oraz choroby wieńcowej zaleca się używanie obu tych substancji czynnych albo jednocześnie, albo osobno w połączeniach z innymi lekami, jednakże nie odniesiono się do stosowania SPC.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania AWA wykorzystano opinię jednego eksperta klinicznego: prof. dr hab. Waldemar Banasiak – Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii. Ekspert wskazał, że ok. 25-33% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może mieć wskazania do zastosowania beta-adrenolityku, a tym samym potencjalnie kwalifikować się do leczenia opartego na połączeniu beta-adrenolityku z inhibitorem konwertazy angiotensyny. Zdaniem eksperta największe korzyści ze stosowania terapii mogą odnosić pacjenci z wielochorobowością oraz osoby młodsze.

Wykorzystano również opinię przedstawiciela jednego stowarzyszenia pacjenckiego: Marcin Ruciński – Prezes Europejskiego Stowarzyszenia Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi „Serce na Banacha”. Wskazał, że główną wartością ocenianej technologii jest uproszczenie schematu leczenia, co może ograniczyć obciążenie pacjenta terapią oraz sprzyjać przestrzeganiu zaleceń. Istotnym ograniczeniem jest brak możliwości niezależnej modyfikacji dawki poszczególnych składników. Zwrócono również uwagę na konieczność dalszego monitorowania parametrów klinicznych oraz zapewnienia ciągłości dostępności wszystkich wnioskowanych dawek produktu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu systematycznego, Wnioskodawca nie odnalazł badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo spełniających kryteria włączenia odpowiadających zarejestrowanemu wskazaniu. Podstawę oceny stanowiły badania biorównoważności przeprowadzone u zdrowych ochotników, których wyniki przedstawiono w AKL Wnioskodawcy.

Wnioskodawca zidentyfikował badanie rzeczywistej praktyki klinicznej 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 zawierającego ramipryl i nebiwolol w postaci jednej tabletki.

Badania biorównoważności

W ramach oceny biorównoważności produktu złożonego zawierającego nebiwolol i ramipryl zidentyfikowano dwa dokumenty opisujące badania farmakokinetyczne, w których porównywano produkt złożony zawierający nebiwolol i ramipryl w dawce odpowiednio 5 i 10 mg z jednoczesnym podaniem odpowiednich produktów jednoskładnikowych. Celem obu badań była ocena czy ekspozycja ogólnoustrojowa na nebiwolol i ramipryl po zastosowaniu produktu złożonego jest porównywalna z ekspozycją uzyskaną po jednoczesnym podaniu tych substancji czynnych w oddzielnych produktach leczniczych.

W badaniu CRO-PK-23-364/NEB-RAM-01 wykazano biorównoważność produktu złożonego względem jednoczesnego podania odpowiednich produktów jednoskładnikowych. Ocena opierała się na standardowych parametrach farmakokinetycznych, przede wszystkim AUC i C_{max}, a w przypadku ramiprylu dodatkowo uwzględniono jego aktywny metabolit – ramiprylat. We wszystkich analizach 90% przedziały ufności dla stosunku produktu badanego do referencyjnego mieściły się w standardowym zakresie akceptacji biorównoważności od 80 do 125%.

Profil bezpieczeństwa był akceptowalny. Raportowane zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, nie obserwowano sygnałów bezpieczeństwa podważających możliwość stosowania produktu złożonego.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca zastosował analizę minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, obejmującej NFZ i pacjenta. Uwzględniono wyłącznie koszty różniące, tj. koszty nabycia leków. Założono włączenie produktu leczniczego Polpril Nebi do grupy limitowej 44.0 „Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone”.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie produktu Polpril Nebi w miejsce ramiprylu i nebiwololu, stosowanych w osobnych preparatach, bez uwzględnienia leku Polpril Nebi na wykazie D2, wiąże się z oszczędnościami zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej w przypadku każdego z opakowań, w horyzoncie 12-miesięcy:

- z perspektywy NFZ od [] (w zależności od opakowania) oraz
- z perspektywy wspólnej od [] (w zależności od opakowania).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie produktu Polpril Nebi w miejsce ramiprylu i nebiwololu stosowanych w osobnych preparatach, z uwzględnieniem wykazu D2, wiąże się z oszczędnościami zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej w przypadku każdego z opakowań, w horyzoncie 12-miesięcy:

- z perspektywy NFZ od [REDAKTOWANO] (w zależności od opakowania) oraz
- z perspektywy wspólnej od [REDAKTOWANO] (w zależności od opakowania).

[REDAKTOWANO] W związku ze zidentyfikowanym błędem w modelu elektronicznym Wnioskodawcy (ujemne koszty z perspektywy NFZ za oceniany lek w przypadku nieuwzględnienia go na wykazie D2) nie było możliwości obliczenia ceny progowej przy nieuwzględnieniu Polpril Nebi na wykazie D2.

W żadnym z analizowanych parametrów i scenariuszy nie odnotowano zmiany wnioskowania w odniesieniu do wyników analizy podstawowej. Oszczędności NFZ mieszczą się w zakresie od [REDAKTOWANO] (wariant: wysokość limitu finansowania w gr. 44.0 +15%) do [REDAKTOWANO] (długość horyzontu spójna z analizą wpływu na budżet).

Analitycy Agencji uznali dobór analizy minimalizacji kosztów za właściwy, mając na uwadze wnioskowane wskazanie (zastosowanie wnioskowanej technologii u pacjentów skutecznie leczonych skojarzeniem ramiprylu i nebiwololu) oraz wykazanie biorównoważności technologii wnioskowanej oraz alternatywnej. Analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania kosztów stosowania ocenianej technologii i komparatorów oraz kosztów inkrementalnych w horyzoncie 12-miesięcznym z obu perspektyw, dla każdego ocenianego opakowania Polpril Nebi osobno. Wiązało się to z nieodnalezieniem tych wartości w analizach Wnioskodawcy w dostarczonym modelu ekonomicznym.

W związku ze zidentyfikowanym błędem w modelu elektronicznym Wnioskodawcy (skutkującym naliczaniem ujemnych kosztów z perspektywy NFZ za oceniany lek w przypadku nieuwzględnienia go na wykazie D2) nie było możliwości obliczenia ceny progowej przy nieuwzględnieniu Polpril Nebi na wykazie D2. Jednocześnie w wyniku błędu konieczne było przeprowadzenie oszacowań własnych, które przedstawiono w ramach analizy podstawowej.

Ograniczeniem modelu wnioskodawcy była jego nadmierna komplikacja, co znacznie utrudniało weryfikację poprawności obliczeniowej i jednocześnie zmniejszało przejrzystość obliczeń.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

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

[REDAKTOWANO] pacjentów w 1. roku [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] pacjentów w 2. roku [REDAKTOWANO]

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie produktu leczniczego Polpril Nebi (ramipryl + nebiwolol) ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 44.0 „Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone”, przy założeniu refundacji w ramach wykazu A1 bez uwzględnienia na wykazie D2, będzie generować oszczędności z perspektywy płatnika publicznego: 1,73 mln PLN w 1. roku i 3,52 mln PLN w 2. roku oraz z perspektywy wspólnej o 0,87 mln PLN i 1,77 mln PLN odpowiednio w 1. i 2. roku.

[REDAKTOWANO]

Wnioskodawca jako ograniczenia wskazuje wykorzystanie uogólnionych danych z panelu sprzedażowego [REDAKTOWANO] oraz z Raportów refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia, jak również brak części atrybutów z danych NFZ. Wskazuje również na niepewność w przyszłości dotyczącą cen produktów jednoskładnikowych, udziałów wnioskowanej technologii w rynku oraz potencjalnej zmiany stosowania terapii przy uproszczonym schemacie.

W toku prac nad AWA zidentyfikowano dodatkowe ograniczenia poza wskazanymi przez Wnioskodawcę:

- brak wzięcia pod uwagę wszystkich dostępnych opakowań z różną liczbą tabletek – wybór uzasadniono wzięciem pod uwagę jedynie produktów o najwyższym wolumenie sprzedaży;

- arbitralne przyjęcie, iż Polpril Nebi przejmie 7,5% udziałów w rynku w wariancie podstawowym. Według opinii KK prof. Banasiaka Polpril Nebi przejmie 20% udziałów, przy czym w scenariuszu maksymalnym wykorzystano zbliżoną wartość (15%), a przyjęcie innej wartości nie zmieni wnioskowania;
- model dołączony przez Wnioskodawcę cechował się małą przejrzystością, co utrudniało weryfikację i przeprowadzenie oszacowań własnych;
- brak przedstawienia zbiorczych kosztów ramiprylu i nebiwololu [REDACTED]
[REDACTED] co wiąże się z brakiem oszacowania kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku złożonego Polpril Nebi.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	- Polpril Nebi, Ramiprilum + Nebivololi hydrochloridum, kapsułki twarde, 2,5 mg + 5 mg, 30 kaps., GTIN: 05909991593933 - Polpril Nebi, Ramiprilum + Nebivololi hydrochloridum, kapsułki twarde, 5 mg + 5 mg, 30 kaps., GTIN: 05909991593964 - Polpril Nebi, Ramiprilum + Nebivololi hydrochloridum, kapsułki twarde, 10 mg + 5 mg, 30 kaps., GTIN: 05909991593995
Kod ATC	C09BX
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<u>Związany z ramiprylem</u> Ramiprylat, czynny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy – czynnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętą reakcją na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u pacjentów rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (u tych osób z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj występuje mała aktywność reniny) niż u pacjentów innych ras. <u>Związany z nebiwololem</u> Nebivolol jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów: nebiwololu SRRR (lub d-nebiwololu) i nebiwololu RSSS (lub l-nebiwololu). Wykazuje dwa działania farmakologiczne: - Jest konkurencyjnym i wybiórczym antagonistą receptorów beta-adrenergicznych: działanie to przypisywane jest enancjomerowi SRRR (d-enancjomerowi). - Wykazuje łagodne działanie rozszerzające naczynia, które wynika z oddziaływania na szlak przemian metabolicznych L-argininy/tlenku azotu.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: dorośli z: nadciśnieniem tętniczym samoistnym; przewlekłą niewydolnością serca; chorobą wieńcową; nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca; nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą chorobą wieńcową, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas jednoczesnego stosowania nebiwololu i ramiprylu w oddzielnych produktach leczniczych, w dawkach odpowiadających produktowi złożonemu.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 lutego 2026 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: 29514, 29515, 29516.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	W całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, tj. dorośli z: nadciśnieniem tętniczym samoistnym; przewlekłą niewydolnością serca; chorobą wieńcową; nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca; nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą chorobą wieńcową u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas jednoczesnego stosowania nebiwololu i ramiprylu w oddzielnych produktach leczniczych, w dawkach odpowiadających produktowi złożonemu
Status leku sierocego	Nie dotyczy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak.

Źródło: ChPL Polpril Nebi

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK): <https://ptkardio.pl/>
- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT): <https://www.nadcisnienietetnicze.pl/>
- European Society of Cardiology (ESC): <https://www.escardio.org/>
- European Society of Hypertension (ESH): <https://www.eshonline.org/>

- American Heart Association (AHA): <https://www.ahajournals.org/>
- American College of Cardiology (ACC): <https://www.acc.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.08.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do najnowszych wytycznych. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych klinicznych na temat leczenia nadciśnienia tętniczego, w których zalecano stosowanie produktów złożonych: polskie PTNT/PTK 2024, europejskie ESH 2023 oraz ESC 2024, amerykańskie AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 2025 oraz PTK 2022 na podstawie ESC 2021 wraz z ich uaktualnieniami. Przedstawiono głównie informacje dotyczące stosowania SPC we wskazaniu zgodnym z wnioskiem. Informacje dotyczące stosowania preparatów w postaci SPC odnaleziono jedynie w wytycznych dotyczących nadciśnienia tętniczego, natomiast brak informacji dotyczących leczenia niewydolności serca i choroby wieńcowej w kontekście analizowanego produktu leczniczego.

W przeważającej większości odnalezionych wytycznych klinicznych znajduje się zalecenie stosowania terapii w postaci preparatów złożonych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Nadciśnienie tętnicze	
PTNT/PTK 2024 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym w Polsce Celem terapii NT jest obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego. U pacjentów zmagających się z NT zaleca się terapię skojarzoną, a mianowicie zastosowanie preparatów złożonych . Pozwala to kontrolować ciśnienie tętnicze u większości pacjentów. Algorytm leczenia oparty na leku złożonym w postaci jednej tabletki (ang. single-pill combination, SPC) jest efektywny, lepiej tolerowany, sprzyja dobrej współpracy pacjenta i zapewnia szybkie osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Grupy leków hipotensyjnych, które są skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych to: ACEi, ARB, CCB, DTP/DT oraz BB. <i>Sila zaleceń i jakość dowodów: nie podano.</i>
ESH 2023 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłaszają konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> środki własne.	Wytyczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym Występuje pięć głównych klas leków: ACEi, ARB, beta-blokery, antagoniści wapnia oraz diuretyki. Substancje te skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze oraz redukują ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w RCT (Klasa I, poziom A) Zaleca się inicjację terapii NT dwuskładnikowym lekiem (Klasa I, poziom A) Na każdym etapie leczenia preferuje się SPC (Klasa I, poziom B). <i>Sila zaleceń i jakość dowodów:</i> <i>Klasa I: dowody naukowe lub powszechna zgodność ekspertów wskazujące, że leczenie/badanie/procedura są korzystne, użyteczne lub skuteczne oraz że potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko</i> <i>Poziom A: randomizowane badania kliniczne (RCT) lub metaanaliza badań RCT z oceną punktów końcowych dotyczących chorób sercowo-naczyniowych</i> <i>Poziom B: RCT wykorzystujące zastępcze punkty końcowe, takie jak ciśnienie tętnicze lub uszkodzenia narządowe związane z nadciśnieniem; badania obserwacyjne z oceną wyników sercowo-naczyniowych, bez istotnych ograniczeń metodologicznych; metaanalizy obejmujące powyższe typy badań</i>
PTK 2024 (Polska) na podstawie ESC 2024 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłaszają konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> środki własne.	Wytyczne dotyczące postępowanie w podwyższonym ciśnieniu tętniczym i nadciśnieniu tętniczym U pacjentów stosujących leczenie przeciw NT zaleca się stosowanie SPC (klasa I, poziom B). Jako leki pierwszego rzutu zalecane są: ACEi, ARB, CCB i DTP/DT. Leki beta-adrenolityczne mogą być dodawane preferencyjnie (dławica piersiowa lub niewydolność serca, po zawale mięśnia sercowego lub w celu kontrolowania częstości akcji serca) (klasa I, poziom A) <i>Sila zaleceń i jakość dowodów:</i> <i>Klasa I: dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne – jest zalecane/jest wskazane; potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko</i> <i>Poziom A: dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i> <i>Poziom B: dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AHA/ACC/AANP/ AAPA/ABC/ACCP/ ACPM/AGS/AMA/ASPC/ NMA/PCNA/SGIM 2025 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Wytyczne dotyczące profilaktyki, wykrywania, oceny i leczenia nadciśnienia tętniczego u dorosłych U dorosłych pacjentów z NT stosowanie terapii skojarzonej w postaci SPC zamiast przyjmowania oddzielnych leków, skutecznie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych poprzez zmniejszenie obciążenia związanego z liczbą przyjmowanych tabletek (klasa 1; poziom B-R). <u>Siła zaleceń i jakość dowodów:</u> Klasa I: pozytywna rekomendacja Poziom B-R: dowody umiarkowanej jakości, dane pochodzące z ≥ 1 randomizowanej próby klinicznej lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości
Niewydolność serca	
PTK 2022 oraz PTK 2023 (Polska) na podstawie ESC 2021 oraz 2023 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłaszają konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Środki własne	Wytyczne i ich uaktualnienie dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej niewydolności serca Uważa się zgodnie, że podawanie ACEi i beta-adrenolityków można rozpocząć w tym samym czasie, w momencie rozpoznania objawowej HFrEF. U pacjentów z HFrEF zaleca się stosowanie ACEi lub beta-adrenolityku w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (klasa I, poziom A) ACEi i/lub beta-adrenolityk można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (klasa IIb, poziom C) <u>Siła zaleceń i jakość dowodów:</u> Klasa I: dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabiegu są korzystne, użyteczne, skuteczne Klasa IIb: użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie Poziom A: dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz Poziom C: uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestracji

ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme inhibitors); ARB – blokery receptora angiotensyny II (angiotensin II receptor blockers); CCB – blokery kanału wapniowego (calcium channel blockers); NT – nadciśnienie tętnicze; SPC – tabletka złożona (single-pill combination); DTP – diuretyk tiazydopodobny; DT – diuretyk tiazydowy; BB – beta-bloker (beta-blockers); HF – niewydolność serca (heart failure); HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (heart failure with reduced ejection fraction); HFmrEF – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (heart failure with mildly reduced ejection fraction)

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 i nebiwołol stosowane w oddzielnych preparatach (wszystkie substancje są aktualnie refundowane) w dawkach jak w produkcie Polpril Nebi, tj.: • ramipryl 2,5 mg + nebiwołol 5 mg; • ramipryl 5 mg + nebiwołol 5 mg; • ramipryl 10 mg + nebiwołol 5 mg	TAK	„Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Polpril Nebi dotyczy jednak ściśle określonej populacji pacjentów, tj. dorosłych chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas jednoczesnego stosowania nebiwołolu i ramiprylu w oddzielnych produktach leczniczych, w dawkach odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym. Z uwagi na tak zdefiniowaną populację docelową przyjęto, że komparator stanowią wyłącznie produkty lecznicze zawierające substancje składowe (tj. ramipryl i nebiwołol) stosowane osobno, w oddzielnych tabletkach”	Wybór zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z: - nadciśnieniem tętniczym samoistnym; - przewlekłą niewydolnością serca; - chorobą wieńcową; - nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca, - nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą chorobą wieńcową; u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas jednoczesnego stosowania nebiwolelu i ramiprylu w oddzielnych produktach leczniczych, w dawkach odpowiadających produktowi złożonemu.	Inna niż określona w kryteriach włączenia. Uczestnicy badania należący do rasy innej niż rasa biała, o ile nie są dostępne osobne wyniki dla podgrupy uczestników rasy białej.	Bez uwag.
Interwencja	Ramipryl w dawce 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg w skojarzeniu z nebiwolelem w dawce 5 mg stosowane w postaci produktu złożonego	Podanie produktu złożonego w innej postaci farmaceutycznej niż doustna.	Bez uwag.
Komparatory	Ramipryl w skojarzeniu z nebiwolelem (w dawkach analogicznych, jak we wnioskowanej interwencji) stosowane w postaci oddzielnych produktów leczniczych	Inny niż określony w kryteriach włączenia.	Bez uwag.
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: - ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; - ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego zakończzonego/niezakończzonego zgonem; - ryzyko hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; - ryzyko hospitalizacji z powodu rewaskularyzacji wieńcowej; - ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych; - ryzyko wystąpienia lub pogorszenia niewydolności i/lub innej choroby serca; - zmiana poziomu ciśnienia skurczowego (SBP, ang. Systolic Blood Pressure), - zmiana poziomu ciśnienia rozkurczowego (DBP, ang. Diastolic Blood Pressure). - odsetek pacjentów z uzyskanym docelowym poziomem ciśnienia tętniczego. Ocena bezpieczeństwa: - częstość występowania zdarzeń niepożądanych; - częstość występowania działań niepożądanych; - częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania; - częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs, ang. Serious Adverse Events).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki były włączane, wyłącznie w przypadku badań, w których celem było wykazanie biorównoważności.	Bez uwag.
Typ badań	Badania pierwotne – badania eksperymentalne z grupą kontrolną i badania RWE.	Przeglądy opisy/serie niesystematyczne, przypadków,	Bez uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Badania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT. Badania biorównoważności.	opracowania poglądowe, analizy zbiorcze, badania jednoramienne.	
Publikacje	Język angielski lub polski. Pełny tekst dostępny online.	Inny niż określony w kryteriach włączenia. Streszczenia/Abstrakty/Publikacje niepełno tekstowe.	Bez uwag.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego, Wnioskodawca nie odnalazł badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo spełniających kryteria włączenia odpowiadających zarejestrowanemu wskazaniu. Podstawę oceny stanowiły badania biorównoważności przeprowadzone u zdrowych ochotników, których wyniki przedstawiono w AKL Wnioskodawcy.

Wnioskodawca zidentyfikował badanie rzeczywistej praktyki klinicznej spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jednakże, w ramach niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia tego badania ze względu na brak stosowania w nim produktu złożonego zawierającego ramipryl i nebiwołol w postaci jednej tabletki.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do AWA

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania biorównoważności			
CRO-PK-23-364 / NEB-RAM-01	Badanie biorównoważności jednoosrodkowe, otwarte, randomizowane I fazy, w układzie cross-over. W badaniu zastosowano układ dwuinterwencyjny, trzykresowy i trzysekwencyjny, w którym produkt testowy (NEB/RAM 5/10 mg SPC) podawano jednokrotnie, natomiast produkt referencyjny (NEB 5 mg + RAM 10 mg EC) podawano dwukrotnie w różnych okresach badania. Sekwencje leczenia obejmowały: A: T-R-R, B: R-R-T oraz C: R-T-R. Metody generowania listy randomizacyjnej nie opisano. W każdym okresie PK próbki pobierano do 72 h dla nebiwołolu i ramiprylatu oraz do 24 h dla ramiprylu; między podaniami wymagano co najmniej 14-dniowego okresu wash-out.	Kryteria włączenia: Zdrowi ochotnicy w wieku ≥ 18 i ≤ 60 lat, z BMI 18,5-30 kg/ m² oraz prawidłowym metabolizmem CYP2D6. Liczebność: N = 54 os.	Ocena farmakokinetyki: - AUC(0–t), tj. pole pod krzywą stężenie–czas w osoczu od czasu 0, czyli wartości wyjściowej, do ostatniego punktu czasowego z oznaczalnym stężeniem, oraz Cmax, tj. maksymalne stężenie w osoczu, dla nebiwołolu (NEB) i ramiprylu (RAM) po podaniu produktu złożonego SPC oraz po jednoczesnym podaniu oddzielnych tabletek EC. - Standardowe parametry farmakokinetyczne dla nebiwołolu i ramiprylu, obejmujące m.in. AUC(0–∞), tj. pole pod krzywą od czasu 0 do nieskończoności, AUC(0-72) dla nebiwołolu, końcowy okres półtrwania w osoczu (t_{1/2}), końcową stałą szybkości eliminacji (λ_z), odsetek AUC ekstrapolowany poza ostatni punkt pomiarowy (%AUCextrap) oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) po podaniu produktu badanego i referencyjnego - Eksploracyjne farmakokinetyczne punkty końcowe: - AUC(0-72), t_{max}, λ_z, t_{1/2} oraz Cmax dla ramiprylatu, czyli aktywnego metabolitu ramiprylu, po podaniu produktu badanego i referencyjnego. - Inne parametry farmakokinetyczne dla wszystkich analitów mogły zostać wyliczone, jeśli uznano to za właściwe na etapie analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: • Częstość, nasilenie, ciężkość oraz związek przyczynowy zdarzeń niepożądanych występujących po leczeniu (TEAEs, ang. Treatment Emergent Adverse Events), tj. zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po pierwszym podaniu badanego produktu. • Zmiany względem wartości wyjściowych w zakresie parametrów laboratoryjnych bezpieczeństwa, parametrów życiowych oraz 12-odprowadzeniowego EKG.
RDW470/0138/1			

4.1.1.2. Ocena badań

W ramach przeglądu systematycznego, Wnioskodawca nie odnalazł badań randomizowanych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo spełniających kryteria włączenia odpowiadających zarejestrowanemu wskazaniu.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Nie dotyczy.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa w badaniu CRO-PK-23-364/NEB-RAM-01

W trakcie badania odnotowano 38 zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAEs, ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*), które wystąpiły u 22 uczestników (40,7%). Po zastosowaniu produktu referencyjnego (EC) zgłoszono 23 zdarzenia u 13 pacjentów (24,07%), natomiast po zastosowaniu produktu złożonego (SPC) 15 zdarzeń u 13 pacjentów (24,07%). Wszystkie zgłoszone zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Spośród zgłoszonych TEAEs 29 zdarzeń uznano za związane z badanym leczeniem: 18 TEAEs po EC oraz 11 TEAEs po SPC.

Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: ból głowy — u 4 uczestników (7,41%) po EC i u 5 uczestników (9,26%) po SPC, zawroty głowy — u 3 uczestników (5,56%) po EC i u 2 uczestników (3,7%) po SPC, oraz biegunka — u 1 uczestnika (1,85%) zarówno po EC, jak i po SPC.

Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs, ang. *Serious Adverse Events*) ani innych istotnych zdarzeń niepożądanych występujących po leczeniu. Dwa TEAEs zgłoszone podczas sesji leczenia produktem złożonym (SPC) jako niezwiązane z badanym leczeniem, tj. blok przedsionkowo-komorowy II stopnia oraz akarodermatitis, doprowadziły do wycofania z badania dwóch uczestników, u których wystąpiły te zdarzenia.

Ocena bezpieczeństwa w badaniu RDW470/0138/1



5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (izolowanym lub współwystępującym z przewlekłą niewydolnością serca lub chorobą wieńcową), przewlekłą niewydolnością serca lub chorobą wieńcową, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania jednoskładnikowych produktów leczniczych zawierających ramipryl i nebiwolol, w takich samych dawkach jak w ocenianych technologiach.

Porównywane interwencje

Ramipryl/nebiwolol (w produkcie złożonym Polpril Nebi) porównano ze stosowaniem ramiprylu i nebiwololu w oddzielnych preparatach.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy.

Model

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skoroszyt kalkulacyjny Excel. 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). Wnioskodawca nie użył do obliczeń wszystkich dostępnych opakowań leku o różnej liczbie tabletek, tłumacząc wybór niewielkim wolumenem sprzedaży. W analizach nie uwzględniono instrumentu dzielenia ryzyka (risk sharing scheme, RSS) dla ocenianej interwencji, ponieważ Wnioskodawca nie zaproponował go. Brak dyskontowania, ponieważ horyzont nie przekroczył 1 roku. W analizie podstawowej Wnioskodawca założył włączenie produktu leczniczego Polpril Nebi do grupy limitowej 44.0 (Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone).

Użyteczności stanów zdrowia

Nie dotyczy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne, w celu przedstawienia wyników analizy podstawowej bez uwzględnienia włączenia leku Polpril Nebi na wykaz D2, ze względu na błąd odnaleziony w modelu elektronicznym wnioskodawcy.

Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia leku Polpril Nebi na wykazie D2 [PLN]

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Polpril Nebi	ramipryl+nebiwolol	Polpril Nebi	ramipryl+nebiwolol
Polpril Nebi 2,5 mg/5 mg				
Koszt leczenia		243,22		304,69
Różnica kosztów				
Polpril Nebi 5 mg/5 mg				
Koszt leczenia		290,16		364,65
Różnica kosztów				
Polpril Nebi 10 mg/5 mg				
Koszt leczenia		391,19		488,85
Różnica kosztów				

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. Tym samym w niniejszej AWA w wynikach analizy podstawowej pokazano wariant bez uwzględnienia leku Polpril Nebi na wykazie D2, natomiast wariant uwzględniający włączenie na wykaz D2 przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie produktu Polpril Nebi w miejsce ramiprylu i nebiwololu, stosowanych w osobnych preparatach, bez uwzględnienia leku Polpril Nebi na wykazie D2, wiąże się z oszczędnościami zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej w przypadku każdego z opakowań, w horyzoncie 12-miesięcy:

- z perspektywy NFZ od (w zależności od opakowania) oraz
- z perspektywy wspólnej od (w zależności od opakowania).

Wyniki analizy podstawowej w formie zagregowanej (bez podziału na wnioskowane opakowania leku Polpril Nebi), bez uwzględnienia leku Polpril Nebi na wykazie D2, w horyzoncie 12-miesięcy, wskazują na oszczędności:

- z perspektywy NFZ: oraz
- z perspektywy wspólnej: .

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Wykorzystano ceny ważone obecnie refundowanych produktów zawierających ramipryl i nebiwolol.



W związku z błędem w modelu elektronicznym Wnioskodawcy nie było możliwości obliczenia ceny progowej przy nieuwzględnieniu leku Polpril Nebi na wykazie D2.

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wyniki obliczenia progowej CZN leku Polpril Nebi

Polpril Nebi (postać)	Perspektywa płatnika [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Wyniki z uwzględnieniem Polpril Nebi na wykazie D2		
2,5 mg/5 mg		
5 mg/5 mg		
10 mg/5 mg		

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE Wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz scenariuszową analizę wrażliwości.

W żadnym z analizowanych parametrów i scenariuszy nie odnotowano zmiany wnioskowania w odniesieniu do wyników analizy podstawowej. Oszczędności NFZ mieszczą się w zakresie od (wariant: wysokość limitu finansowania w gr. 44.0 +15%) do (długość horyzontu spójna z analizą wpływu na budżet).

Wyniki analizy z uwzględnieniem włączenia Polpril Nebi na wykaz D2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem wykazu D2 [PLN]

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Polpril Nebi	ramipryl+nebiwołol	Polpril Nebi	ramipryl+nebiwołol
Polpril Nebi 2,5 mg/5 mg				
Koszt leczenia		243,22		304,69
Różnica kosztów				
Polpril Nebi 5 mg/5 mg				
Koszt leczenia		290,16		364,65
Różnica kosztów				
Polpril Nebi 10 mg/5 mg				
Koszt leczenia		391,19		488,85
Różnica kosztów				

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie produktu Polpril Nebi w miejsce ramiprylu i nebiwołolu stosowanych w osobnych preparatach, z uwzględnieniem wykazu D2, wiąże się z oszczędnościami zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej w przypadku każdego z opakowań, w horyzoncie 12-miesięcy:

- z perspektywy NFZ od (w zależności od opakowania) oraz
- z perspektywy wspólnej od (w zależności od opakowania).

Wyniki analizy podstawowej w formie zagregowanej (bez podziału na wnioskowane opakowania leku Polpril Nebi), z uwzględnieniem wykazu D2, w horyzoncie 12-miesięcy, wskazują na oszczędności:

- z perspektywy NFZ: oraz
- z perspektywy wspólnej: .

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 stosowania ramiprylu i nebiwololu w oddzielnych preparatach. Wybór zasadny.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika oraz wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	nd	Nie wykazano skuteczności technologii wnioskowanej względem komparatora, przegląd systematyczny został przeprowadzony poprawnie.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	W związku z przyjętym, 12-miesięcznym horyzontem czasowym analizy nie zastosowano dyskontowania kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Analiza została przeprowadzona techniką CMA.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz scenariuszową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów. Mając na uwadze wnioskowane wskazanie (zastosowanie wnioskowanej technologii u pacjentów u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas leczenia skojarzeniem ramiprylu i nebiwololu) oraz wykazanie biorównoważności technologii wnioskowanej oraz alternatywnej, w opinii analityków Agencji dobór techniki analitycznej jest właściwy. Do głównych ograniczeń analizy wskazanych przez Wnioskodawcę należą przede wszystkim niepewności dotyczące uwzględnienia kosztów komparatorów jako średniej ważonej wolumenem rzeczywistej sprzedaży produktów refundowanych oraz oparcie mocy (udziałów poszczególnych prezentacji), wolumenu opakowań oraz udziału subpopulacji 65+ [redacted].

W związku ze zidentyfikowanym błędem w modelu elektronicznym Wnioskodawcy (skutkującym naliczaniem ujemnych kosztów z perspektywy NFZ za oceniany lek w przypadku nieuwzględnienia go na wykazie D2) nie było możliwości obliczenia ceny progowej przy nieuwzględnieniu Polpril Nebi na wykazie D2. Jednocześnie w wyniku błędu konieczne było przeprowadzenie oszacowań własnych, które przedstawiono w ramach analizy podstawowej.

Dodatkowo, zidentyfikowano błędne wykorzystanie odsetka pacjentów w wieku 65+ [redacted], zamiast [redacted]. Wartość na podstawie danych refundacyjnych NFZ została uwzględniona w obliczeniach Agencji.

Ograniczeniem modelu wnioskodawcy była jego nadmierna komplikacja, co znacznie utrudniało weryfikację poprawności obliczeniowej i jednocześnie zmniejszało przejrzystość obliczeń.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację zewnętrzną i wewnętrzną w ramach której nie stwierdzono błędów w modelu. W ramach walidacji konwergencji nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej spełniającej kryteria włączenia.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych błędów w modelu, wpływających na przedstawione wyniki.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania kosztów stosowania ocenianej technologii i komparatorów oraz kosztów inkrementalnych w horyzoncie 12-miesięcznym z obu perspektyw, dla każdego ocenianego opakowania Polpril Nebi osobno. Wiązało się to z nieodnalezieniem tych wartości w analizach Wnioskodawcy w dostarczonym modelu ekonomicznym. Obliczenia przedstawiono w rozdziałach 5.2.1 oraz 5.2.3 niniejszej AWA, jednocześnie uwzględniono korekty błędów w modelu wskazane w powyższym rozdziale.

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 wspólnej.

Horyzont czasowy

W obliczeniach wykorzystano 2-letni horyzont czasowy, przy czym wejście w życie decyzji o objęciu refundacją przyjęło na [REDAKTOWANO]

Struktura modelu

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

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci, u których osiągnięto odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych z:

- nadciśnieniem tętniczym samoistnym;
- nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą chorobą wieńcową;
- chorobą wieńcową;
- nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca;
- przewlekłą niewydolnością serca.

Udziały w rynku

Wnioskodawca założył arbitralnie, iż Polpril Nebi przejmie stopniowo udziały w rynku w populacji docelowej do 7,5% w 24 miesiącu obowiązywania decyzji refundacyjnej. W scenariuszu minimalnym i maksymalnym wartości te będą odpowiednio wynosić 3,75% i 15%.

Uwzględnione koszty

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

[REDAKTOWANO]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

W analizie podstawowej Wnioskodawca do obliczeń wpływu na budżet uwzględnił komparatory zawierające ramipryl i nebiwolol w odpowiednich dawkach. W ramach niniejszej AWA jako analizę podstawową przyjęto wariant, w którym Polpril Nebi jest refundowany wyłącznie w ramach A1, bez uwzględnienie w ramach wykazu D2.

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia wykazu D2 [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszt ramipryl + nebiwolol stosowanych w osobnych preparatach*				
Koszt ramipryl + nebiwolol wypieranych przez Polpril Nebi				
Koszty sumaryczne*				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszt ramipryl + nebiwolol stosowanych w osobnych preparatach*				
Koszt ramipryl + nebiwolol wypieranych przez Polpril Nebi				
Koszty sumaryczne*				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszt ramipryl + nebiwolol stosowanych w osobnych preparatach				
Koszty sumaryczne	-1,73	-3,52	-0,87	-1,77

*wartości te dotyczą całkowitego kosztu leczenia wszystkich pacjentów ramiprylem i nebiwololem w postaci oddzielnych tabletek (nie są to koszty technologii wypieranej przez Polpril Nebi).

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet z perspektywy publicznego płatnika (koszty NFZ uwzględniają refundację w ramach wykazu A1) wskazują na oszczędności wynoszące odpowiednio ok. 1,73 mln PLN i 3,52 mln PLN w 1. i 2. roku analizy. Z perspektywy wspólnej oszczędności wyniosą odpowiednio 0,87 mln PLN oraz 1,77 mln PLN w 1. i 2. roku analizy.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości wpływu na budżet płatnika publicznego Wnioskodawca zaprezentował szczegółowe wyniki w wariantach minimalnym i maksymalnym, w przypadku niewłączenia leku na wykaz D2, z alternatywnym udziałem w populacji docelowej, alternatywnym czasem osiągnięcia maksymalnej populacji (plateau) oraz z różnym poziomem przestrzeganiem terapii.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki AWB w wariantach bez uwzględnienia wykazu D2 [mln PLN]

Wariant	Wydatki NFZ (różnica % względem wariantu podstawowego)	
	I rok	II rok
Podstawowy	-1,73	-3,52
Minimalny (alternatywny udział w rynku – 3,75%)		
Maksymalny (alternatywny udział w rynku – 15%)		
Wejście na wykaz D2.		
Czas osiągnięcia plateau – 12 miesięcy		
Czas osiągnięcia plateau – 36 miesięcy		
Alternatywny poziom przestrzegania terapii (compliance) – 80%		
Alternatywny poziom przestrzegania terapii (compliance) – 100%		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 14. 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	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji na podstawie danych [redacted]. Ankietowani przez Agencję eksperci nie podali własnych oszacowań dot. liczebności populacji.
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?	NIE	Założono, iż Polpril Nebi przejmie 7,5% udziałów w rynku w wariantie podstawowym dla wnioskowanej populacji. Nie przedstawiono podstaw do przyjęcia tej wartości. KK prof. Banasiak wskazał, iż w przypadku wydania zgody na refundację Polpril Nebi wnioskowana technologia przejmie 20% udziałów rynku w populacji wnioskowanej. Wartość ta jest zbliżona do scenariusza maksymalnego Wnioskodawcy (15%).
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.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowane we wniosku refundacyjnym dostawy na pierwszy rok refundacji są wystarczające, chociaż bardzo zbliżone do zużycia liczby opakowań z modelu. Natomiast w drugim roku pojawia się deficyt względem zapotrzebowania z modelu. Zgodnie z art. 25 ust. 4 ustawy o refundacji zobowiązanie rocznej wielkości dostaw powinno wynosić nie mniej niż 110% szacowanej rocznej populacji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości. Pomimo uwzględnienia różnych testowanych wariantów zasadne byłoby poszerzenie analiz o wariant zakładający włączenie do istniejącej grupy limitowej dla nebiwololu 40.0 oraz do oddzielnej grupy limitowej.

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W wyniku przeprowadzonej przez analityków Agencji weryfikacji poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych i obliczeń nie zidentyfikowano niespójności założeń modelu z treścią wnioskowanego wskazania z wniosku refundacyjnego.

W pierwotnej analizie podstawowej Wnioskodawca założył, że oceniana technologia będzie refundowana w ramach listy A1 oraz D2. W ramach niniejszej AWA za wariant podstawowy przyjęto brak refundacji na wykazie D2, natomiast wariant obejmujący D2 przedstawiono w analizie wrażliwości.

Analitycy Agencji uznają za zasadny założony przez Wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone (w tym ramipryl). Jednakże, w ramach analizy wrażliwości zasadne byłoby przedstawienie obliczeń przy kwalifikacji produktu Polpril Nebi do alternatywnej grupy limitowej 40.0 (w której obecnie znajduje się nebiwolol) oraz do nowej grupy limitowej. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych Wnioskodawca powołał się na AWA OTAP.4130.3.2026 Ramizek Plus, w której Agencja uznała wybór grupy limitowej 44.0 (w której znajduje się m.in. ramipryl) za zasadny. Należy jednak zauważyć, że w ramach analizy wrażliwości w AWA OTAP.4130.3.2026 testowano również włączenie leku do grupy 40.0 oraz nowej grupy limitowej.

Wnioskodawca szacując wielkość populacji, która może stosować wnioskowaną technologię oparł się na danych Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących liczby osób, u których zrefundowano

Należy zwrócić uwagę, iż z dokumentu BIA dostarczonego przez Wnioskodawcę nie wynika, iż

Do modelu nie wprowadzono danych wszystkich dostępnych opakowań leku o różnej liczbie tabletek, tłumacząc wybór niewielkim wolumenem sprzedaży. Założono, iż Polpril Nebi przejmie 7,5% udziałów w wariantcie podstawowym w rynku w tej populacji. Nie przedstawiono na jakiej podstawie przyjęto tę wartość, zatem wiąże się to z niepewnością oszacowań. Według opinii KK prof. Banasiaka Polpril Nebi przejmie 20% udziałów, przy czym należy mieć na uwadze, że w scenariuszu maksymalnym wykorzystano zbliżoną wartość (15%), a przyjęcie innej wartości nie zmienia wnioskowania.

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- liczby pacjentów obecnie stosujących terapię skojarzoną ramipryl + nebiwolol zostały oparte na danych z komercyjnego panelu sprzedażowego oraz z Raportów refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia, przy czym występuje niepewność co do możliwości uogólnienia danych oraz brak niektórych atrybutów danych NFZ (w tym brak informacji o kategorii odpłatności);
- niepewność cen produktów jednoskładnikowych w przyszłości, co może mieć wpływ na oszacowane oszczędności;
- niepewność co do czasu i rzeczywistych udziałów w rynku;
- nie uwzględniono potencjalnej zmiany stosowania się pacjentów do zaleceń oraz możliwego większego zainteresowania terapią przy uproszczonym schemacie leczenia.

Dodatkowe ograniczenia odnalezione przez analityków:

- istotnym ograniczeniem była mała przejrzystość załączonego modelu ekonomicznego. Ze względu na jego obszerność oraz brak wyjaśnień dla wielu kolumn, utrudnione było przeprowadzenie weryfikacji oraz oszacowań własnych;
- w modelu w celu wyliczenia kosztu Polpril Nebi w podziale na refundacje w ramach wykazu A1 oraz D2 funkcjonują dwie różne wartości. W założeniach przedstawiono, iż odsetek pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną interwencję w ramach grupy D2 wyniesie [redacted] (wartość na podstawie danych NFZ). Natomiast do obliczenia odsetka pacjentów, którzy będą stosowali Polpril Nebi wykorzystano średnią arytmetyczną z danych [redacted] dotyczących leków zawierających ramipryl i nebiwolol [redacted]. Do obliczeń analitycy Agencji wykorzystali dane NFZ;
- w scenariuszu istniejącym Wnioskodawca przedstawił zbiorcze koszty ramiprylu i nebiwololu [redacted] tym samym jest to niezgodne z rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych, w którym jednoznacznie wskazano, iż należy przedstawić oszacowanie kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. stosujących ramipril i nebiwolol).

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Polpril Nebi (ramipryl + nebiwolol) u dorosłych pacjentów w trakcie leczenia nadciśnienia tętniczego samoistnego, przewlekłej niewydolności serca, choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca, nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą chorobą wieńcową, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas jednoczesnego stosowania nebiwololu i ramiprylu w oddzielnych produktach leczniczych, w dawkach odpowiadających produktowi złożonemu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <https://www.pharmac.govt.nz/>
- Irlandia - <https://www.ncpe.ie>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.08.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: ramipril + nebivolol, ramipril/nebivolol oraz ramipril and nebivolol.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku złożonego Polpril Nebi.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 15. 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		
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Polpril Nebi UE i EFTA (na 30 wskazanych).

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna/ AE	Polpril Nebi (ramipryl + nebiwolol) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi, Analiza ekonomiczna, Poznań, sierpień 2026 r.
Analiza kliniczna /AKL	Polpril Nebi (ramipryl + nebiwolol) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi, Analiza kliniczna, Poznań, czerwiec 2026 r.
Analiza problemu decyzyjnego/ APD	Polpril Nebi (ramipryl + nebiwolol) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi, Analiza problemu decyzyjnego, Poznań, czerwiec 2026 r.
Analiza wpływu na budżet / AWB	Polpril Nebi (ramipryl + nebiwolol) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi, Analiza wpływu na budżet, Poznań, sierpień 2026 r.

Badania pierwotne i wtórne

CRO-PK-23-364 / NEB-RAM-01	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.
----------------------------	---

RDW470/0138/1

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AHA/ACC/AANP /AAPA/ABC/AC CP/ACPM/AGS/ AMA/ ASPC/NMA/PC NA/SGIM 2025	Jones, D.W., 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. Hypertension. 2025 Oct;82(10):e212-e316. (data dostępu: 18.08.2026 r.)
ESC 2024	McEvoy J.W. et al., ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension." European heart journal vol. 45,38 (2024): 3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39210715/ (data dostępu: 18.08.2026 r.)
ESH 2023	Mancia, G., et al., 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens, 2023. 41(12): p. 1874-2071. (data dostępu: 18.08.2026 r.)
PTNT/PTK 2024	Prejbisz A, Guidelines for the management of hypertension in Poland 2024 — the position of the Polish Society of Hypertension/Polish Cardiac Society Experts. Arterial Hypertension, 2024. 10(3-4):53-111. (data dostępu: 18.08.2026 r.)
PTK 2022 oraz PTK 2023 na podstawie ESC 2021 oraz 2023	McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, i wsp. Uaktualnienie wytycznych ESC z 2021 roku dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca – rok 2023. Kardiologia Pol. 2023;81(10):1119-1205. (data dostępu: 18.08.2026 r.)

Pozostałe publikacje

AWA Ramizek Plus	Analiza weryfikacyjna nr OTAP.4130.3.2026 z dnia 08.04.2026 r., Wniosek o objęcie refundacją leku Ramizek Plus (ramipryl + fumanan 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.
------------------	--