Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2026 z dnia 28 września 2026 roku w sprawie oceny leku Polpril Nebi (ramipryl + nebiwolol) we wskazaniu dot. leczenia nadciśnienia tętniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *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,*

we wskazaniach:

- *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;*
- *w 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;*
- *w 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;*
- *w 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,

jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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.

Jako komparator Wnioskodawca wskazał właściwie: ramipryl i nebiwolol w oddzielnych preparatach w dawkach takich jak w produkcie leczniczym Polpril Nebi.

Mechanizm działania związany z ramiprylem odnosi się do ramiprylatu, który jest czynnym metabolitem proleku – ramiprylu, hamuje on 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.

Z kolei nebiwolol jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów: nebiwololu SRRR (lub d-nebiwololu) i nebiwololu RSSS (lub l-nebiwololu). Wykazuje dwa działania farmakologiczne, tj. jest konkurencyjnym i wybiórczym antagonistą receptorów beta-adrenergicznych: działanie to przypisywane jest enancjomerowi SRRR (d-enancjomerowi), jak również wykazuje łagodne działanie rozszerzające naczynia, które wynika z oddziaływania na szlak przemian metabolicznych L-argininy/tlenku azotu.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego to 12 luty 2026 r., co wskazuje na nowość wnioskowanego rozwiązania. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Polpril Nebi nie jest finansowany w żadnym z krajów UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Dowody naukowe

W ramach przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo spełniających kryteria włączenia odpowiadających zarejestrowanemu wskazaniu. Podstawę oceny stanowiły badania biorównoważności przeprowadzone u zdrowych ochotników.

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 Cmax, 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.

Wytyczne kliniczne

W ramach wyszukiwania z dnia 18.08.2026 r. 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 leku złożonego w postaci jednej tabletki (ang. single-pill combination, 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. Jednak 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. Należy jednak zauważyć,

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

<u>Problem ekonomiczny</u>

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego z zastosowaniem analizy podstawowej przyjęto, że wprowadzenie wnioskowanej technologii będzie obejmowało:

- *pacjentów w 1. roku ( );*
- *pacjentów w 2. roku ( ).*

Otrzymane 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.

Rekomendacje refundacyjne

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

<u>Główne argumenty decyzji:</u>

- *Uproszczenie schematu leczenia w szczególności dla pacjentów z wielochorobowością;*
- *Postępowanie zgodne z wytycznymi klinicznymi;*
- *Rozwiązanie może generować oszczędności.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OTAP.4130.11.2026 „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"; 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), art. 35 ust. 4a - 4b 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.).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.*