

Sobycombi® (bisoprolol + amlodypina) w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa
Grudzień 2014

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

KRKA-Polska Sp. z o. o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa, Polska
www.krkapolska.pl

[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	9
Streszczenie	11
1 Opis problemu zdrowotnego	15
1.1 Populacja	15
1.1.1 Definicja jednostki chorobowej	15
1.1.2 Epidemiologia	16
1.1.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	17
1.1.3 Etiologia i patogenezą	20
1.1.4 Obraz kliniczny	20
1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka	21
1.1.6 Przebieg naturalny i rokowanie	22
1.1.7 Leczenie	22
1.1.7.1 β -adrenolityki i antagoniści wapnia	25
1.1.7.2 Opinie ekspertów dotyczące połączenia bisoprololu z amlodypiną	25
1.1.7.2.1 Czarnecka 2012	25
1.1.7.2.2 Niewada 2012 (badanie BETAMLO)	27
1.1.7.3 Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym	29
1.1.7.4 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych	36
1.1.7.4.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych	36
1.1.7.4.1.1 Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	36
1.1.7.4.1.2 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	36
1.1.7.4.1.3 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące leków łączonych	36
1.1.7.4.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych	37
1.2 Interwencja	38
1.2.1 Sobycombi® (bisoprolol + amlodypina)	39
1.3 Technologie opcjonalne	43

1.3.1	Uzasadnienie doboru komparatorów	43
1.3.2	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.....	44
1.3.2.1	Bisoprolol.....	44
1.3.2.2	Amlodypina.....	47
1.4	Oceniane punkty końcowe	52
2	Cel pracy	53
3	Metodyka.....	54
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	54
3.1.1	Strategia.....	54
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	55
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania.....	56
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych.....	57
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych	57
3.2	Strategia analizy badań.....	57
3.2.1	Skuteczność leczenia	57
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	58
4	Wyniki przeglądu systematycznego	59
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	59
4.2	Opracowania wtórne	60
4.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego – skala Jadad.....	61
5	Analiza wyników badań pierwotnych.....	62
5.1	Skuteczność.....	62
5.1.1	Odpowiedź na leczenie w postaci kontroli ciśnienia krwi.....	62
5.1.2	Czas trwania wysiłku do wystąpienia objawów dławicy	63
5.1.3	Zmiana ciśnienia krwi	64
5.1.3.1	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi	65
5.1.3.2	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi.....	67
5.2	Bezpieczeństwo	69
6	Dyskusja i ograniczenia.....	71
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	71

6.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	75
6.3	Wyniki innych analiz	75
6.4	Siła dowodów	75
7	Podsumowanie i wnioski	77
	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....	79
	Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	81
	Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....	82
	Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach 83	
	Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne	85
	Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania	86
	Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.....	87
	Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań.....	88
	Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....	89
	Aneks 10. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych	90
	Aneks 12. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA.....	93
	Spis tabel.....	96
	Spis rycin	97
	Piśmiennictwo	98

Skróty i akronimy

ACE	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny, sartany (ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>)
ASH	American Society of Hypertension
b.d.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała
BP	ciśnienie krwi (ang. <i>blood pressure</i>)
CCB	Antagoniści wapnia (kanału wapniowego) (ang. <i>Calcium Channel Blockers</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DBP	ciśnienie rozkurczowe krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
EMA	European Medicines Agency
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESH	Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
FDA	Food and Drug Administration
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
N/A	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNTB	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy (<i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać dodatkowy szkodliwy punkt końcowy (<i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
NT	nadciśnienie tętnicze
OR	iloraz szans (odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PP	analiza zgodnie z protokołem (ang. <i>per protocol</i>)
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
SBP	ciśnienie skurczowe krwi
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)

Streszczenie

Analiza problemu

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu leczniczego Sobycombi® (bisoprolol + amlodypina) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (kontrolowane badania kliniczne). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki

Do dnia 13.11.2014 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego bisoprolol + amlodypina 3 opracowania pierwotne, które dotyczyły 2 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją i 1 badania obserwacyjnego. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego bisoprolol + amlodypina włączono:

- stabilna choroba wieńcowa:
 - 1 pracę dotyczącą randomizowanego badania klinicznego porównującego terapię skojarzoną z bisoprololem;
- pierwotne nadciśnienie tętnicze:
 - 1 pracę dotyczącą badania obserwacyjnego z zastosowaniem preparatu złożonego;
 - 1 pracę dotyczącą randomizowanego badania klinicznego porównującego preparat złożony z bisoprololem i z amlodypiną w monoterapii.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach włączonych do analizy było umiarkowane – jedno badanie otrzymało 3 punkty, a drugie 2 punkty w pięciopunktowej skali Jadad.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy, która miałaby charakter przeglądu systematycznego piśmiennictwa, dotyczącej porównania preparatu złożonego bisoprolol + amlodypina i terapii amlodypiną i bisoprololem dawkowanymi oddzielnie w leczeniu nadciśnienia pierwotnego lub stabilnej choroby wieńcowej.

W zakresie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie (w postaci odsetka pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – we wskazaniu nadciśnienie tętnicze; w postaci czasu do wystąpienia dławicy – we wskazaniu stabilna choroba wieńcowa),
- zmiana ciśnienia rozkurczowego,
- zmiana ciśnienia skurczowego.

W zakresie bezpieczeństwa oceniano takie punkty końcowe, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- poważne zdarzenia niepożądane,

- poszczególne zdarzenia niepożądane.

W wyniku analizy otrzymano następujące wyniki z zakresu skuteczności terapii:

- odpowiedź na leczenie w postaci kontroli ciśnienia tętniczego:
 - badanie Shirure 2012: istotnie statystycznie większy odsetek w przypadku preparatu złożonego w porównaniu do monoterapii:
 - OR=76,00 (7,70; 750,53), $p=0,0002$, NNTB=1,33 (1,0; 1,82) vs amlodypina;
 - OR=171,00 (14,24; 2053,25), $p=0,0001$, NNTB=1,18 (0,99; 1,45) vs bisoprolol;
 - badanie obserwacyjne Rana 2008: kontrola ciśnienia krwi u 82,5% pacjentów leczonych preparatem złożonym;
- czas trwania wysiłku do wystąpienia objawów dławicy:
 - badanie Ferguson 2000: w opinii autorów publikacji nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami:
 - średnia różnica względem komparatora w 4 tygodniu, MD=-0,15 (-0,48; 0,18);
- zmiana poziomu ciśnienia tętniczego:
 - badanie Shirure 2012 (zarówno ciśnienie skurczowe [SBP], jak i rozkurczowe [DBP]):
 - wyjściowo – porównywalny poziom między grupami (średnia różnica między grupami, SBP: MD=3,50 [-2,80; 9,80] vs amlodypina, MD=0,10 [-2,63; 2,83] vs bisoprolol; DBP: MD=1,20 [-1,02; 3,42] vs amlodypina, MD=-0,70 [-3,49; 2,09] vs bisoprolol);
 - 2 tydz. – istotnie statystycznie niższy poziom ciśnienia w grupie preparatu złożonego niż w obu grupach monoterapii (średnia różnica między grupami, SBP: MD=-12,80 [-18,69; -6,91] vs amlodypina, MD=-21,10 [-26,14; -16,06] vs bisoprolol; DBP: MD=-13,00 [-15,61; -10,39] vs amlodypina, MD=-15,30 [-17,85; -12,75] vs bisoprolol);
 - 4 tydz. – porównywalny poziom między grupami (preparat złożony vs leczenie skojarzone [w grupach pierwotnie otrzymujących monoterapię, po 2 tygodniu dodano drugi lek]; średnia różnica między grupami, SBP: MD=2,00 [-2,40; 6,40] vs amlodypina + bisoprolol, MD=0,80 [-3,12; 4,72] vs bisoprolol + amlodypina; DBP: MD=0,30 [-1,96; 2,56] vs amlodypina + bisoprolol, MD=0,40 [-1,62; 2,42] vs bisoprolol + amlodypina);
 - badanie obserwacyjne Rana 2008 – stopniowy spadek poziomu ciśnienia tętniczego w czasie trwania badania, łącznie o:
 - 37,6 mmHg w przypadku ciśnienia skurczowego (SBP);
 - 20,5 mmHg w przypadku ciśnienia rozkurczowego (DBP);
 - badanie Ferguson 2000 – dodanie do bisoprololu amlodypiny skutkuje w opinii autorów publikacji istotnym statystycznie zmniejszeniem poziomu ciśnienia, zarówno skurczowego (SBP), jak i rozkurczowego (DBP) w porównaniu do monoterapii bisoprololem:
 - średnia różnica względem komparatora w 4 tygodniu, MD=5,45 (2,45; 8,45) – ciśnienie skurczowe (SBP);

- średnia różnica względem komparatora w 4 tygodniu, MD=3,49 (1,64; 5,32) – ciśnienie rozkurczowe (DBP).

Pod względem bezpieczeństwa i tolerancji leczenia, wskutek analizy uzyskano następujące wyniki:

- w badaniu Shirure 2012 nie zarejestrowano zdarzeń niepożądanych w żadnej z grup;
- w badaniu obserwacyjnym Rana 2008 90% pacjentów określało tolerancję leku złożonego jako dobrą lub znakomitą, a wszystkie odnotowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny;
- w badaniu Ferguson 2000 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami pod względem zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych i poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Spośród włączonych do analizy badań, najbliższe założonym kryteriom włączenia jest badanie Shirure 2012, w którym w okresie pomiędzy 2 i 4 tygodniem w grupach monoterapii dodano drugi lek u pacjentów, u których nie uzyskano właściwej kontroli ciśnienia krwi (80 i 90% pacjentów z grupy odpowiednio amlodypiny i bisoprololu). Skutkowało to tym, iż przez ten okres komparatorem dla grupy leczenia preparatem złożonym amlodypina + bisoprolol były dwie grupy leczenia skojarzonego amlodypiną i bisoprololem stosowanymi osobno. Sposób prezentacji danych, a także konstrukcja badania uniemożliwia przeprowadzenie szczegółowej analizy porównawczej, jednak brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w 4 tygodniu pod względem wartości ciśnienia tętniczego pozwala wnioskować, że leczenie preparatem złożonym ma porównywalną skuteczność jak leczenie skojarzone za pomocą tych samych substancji podawanych oddzielnie. Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami pod względem wartości ciśnienia tętniczego w 2 tygodniu na korzyść leczenia preparatem złożonym w stosunku do obu grup monoterapii wskazuje natomiast, że leczenie łączne bisoprololem i amlodypiną jest istotnie skuteczniejsze od stosowania wyłącznie amlodypiny lub wyłącznie bisoprololu.

Za stosowaniem preparatu złożonego przemawia fakt, iż stosowanie jednej tabletki zamiast dwóch zwiększa zastosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (ang. compliance), a także wytrwałość terapeutyczną, na co wskazują również eksperci kliniczni. W ich opinii preparaty złożone są istotnym elementem leczenia nadciśnienia tętniczego (również współwystępującego ze stabilną chorobą wieńcową) i stanowią podstawową opcję terapeutyczną nadciśnieniem tętniczym 2 stopnia.

Wnioski

Spośród włączonych do analizy badań, najbliższe założonym kryteriom włączenia jest badanie Shirure 2012, w którym w okresie pomiędzy 2 i 4 tygodniem w grupach monoterapii dodano drugi lek u pacjentów, u których nie uzyskano właściwej kontroli ciśnienia krwi (80 i 90% pacjentów z grupy odpowiednio amlodypiny i bisoprololu). Skutkowało to tym, iż przez ten okres komparatorem dla grupy leczenia preparatem złożonym amlodypina + bisoprolol były dwie grupy leczenia skojarzonego amlodypiną i bisoprololem stosowanymi osobno. Sposób prezentacji danych, a także konstrukcja badania uniemożliwia przeprowadzenie szczegółowej analizy porównawczej, jednak brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w 4

tygodniu pod względem wartości ciśnienia tętniczego pozwala wnioskować, że leczenie preparatem złożonym ma porównywalną skuteczność jak leczenie skojarzone za pomocą tych samych substancji podawanych oddzielnie. Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami pod względem wartości ciśnienia tętniczego w 2 tygodniu na korzyść leczenia preparatem złożonym w stosunku do obu grup monoterapii wskazuje natomiast, że leczenie łączne bisoprololem i amlodypiną jest istotnie skuteczniejsze od stosowania wyłącznie amlodypiny lub wyłącznie bisoprololu.

W pozostałych badaniach włączonych do analizy wykazano skuteczność leczenia za pomocą amlodypiny i bisoprololu podawanych zarówno jako preparat złożony (badanie obserwacyjne Rana 2008), jak i w formie leczenia skojarzonego oddzielnymi preparatami (badanie Ferguson 2000 vs bisoprolol w monoterapii).

Analiza bezpieczeństwa i tolerancji leczenia we wszystkich badaniach wykazała korzystny profil bezpieczeństwa leczenia amlodypiną + bisoprololem i brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do monoterapii.

Podsumowując, preparat złożony jest istotnie skuteczniejszy od monoterapii w redukcji zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego w całym przebiegu leczenia, przy porównywalnym z monoterapią profilu bezpieczeństwa, jest też porównywalny z leczeniem skojarzonym oddzielnymi preparatami pod względem skuteczności w obniżaniu ciśnienia tętniczego.

1 Opis problemu zdrowotnego

1.1 Populacja

1.1.1 Definicja jednostki chorobowej

Nadciśnieniem tętniczym określa się podwyższone ciśnienie krwi w układzie tętniczym krążenia dużego. Nadciśnienie klasyfikuje się na podstawie pomiarów klinicznych, przy czym za prawidłowe wartości przyjmuje się <140 mm Hg w przypadku ciśnienia skurczowego i <90 mm Hg w przypadku ciśnienia rozkurczowego. Za optymalne wartości ciśnienia przyjmuje się odpowiednio <120 i <80 mm Hg.¹

Wytyczne kliniczne opublikowane przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) w 2013 podają następującą klasyfikację nadciśnienia tętniczego² – tabela 1.

Tabela 1. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego.

Kategoria	Ciśnienie skurczowe (mm Hg)		Ciśnienie rozkurczowe (mm Hg)
Ciśnienie optymalne	<120	i	<80
Ciśnienie prawidłowe	120-129	lub	80-84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130-139	lub	85-89
Nadciśnienie 1 stopnia	140-159	lub	90-99
Nadciśnienie 2 stopnia	160-179	lub	100-109
Nadciśnienie 3 stopnia	≥180	lub	≥110
Izolowane nadciśnienie skurczowe	≥140	i	<90

Stabilna choroba wieńcowa to zespół objawów klinicznych manifestujący się występowaniem bólów w klatce piersiowej wywołanych wysiłkiem fizycznym lub stresem, ustępujących po odpoczynku lub zażyciu nitrogliceryny. Dolegliwości te są wynikiem niedokrwienia mięśnia sercowego, którego przyczyną jest miażdżyca tętnic wieńcowych.³

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację choroby wieńcowej według Canadian Cardiovascular Society.⁴

Tabela 2. Klasyfikacja dławicy piersiowej według Canadian Cardiovascular Society.

Klasa	Definicja
I	Zwyczajna codzienna aktywność fizyczna nie wywołuje dławicy; objawy występują przy większym, gwałtowniejszym i dłużej trwającym wysiłku fizycznym
II	Niewielkie ograniczenie zwyczajnej codziennej aktywności fizycznej; objawy pojawiają się:

	<ul style="list-style-type: none"> • przy szybkim chodzeniu po płaskim terenie lub • szybkim wchodzeniu po schodach, po pokonaniu > 200 m po terenie płaskim lub wejściu po schodach powyżej jednego piętra w zwykłych warunkach i normalnym tempie oraz przy chodzeniu po płaskim terenie lub po schodach po posiłkach <ul style="list-style-type: none"> ○ przy wchodzeniu pod górę ○ gdy jest zimno, gdy wieje wiatr ○ pod wpływem stresu emocjonalnego lub • w ciągu kilku godzin po przebudzeniu
III	Znaczne ograniczenie zwyczajnej codziennej aktywności fizycznej; objawy pojawiają się po przejściu 100–200 m po płaskim terenie bądź po wejściu po schodach na jedno piętro w normalnym tempie i w zwykłych warunkach
IV	Każda aktywność fizyczna wywołuje dławicę piersiową; objawy mogą się również pojawiać w spoczynku

1.1.2 Epidemiologia

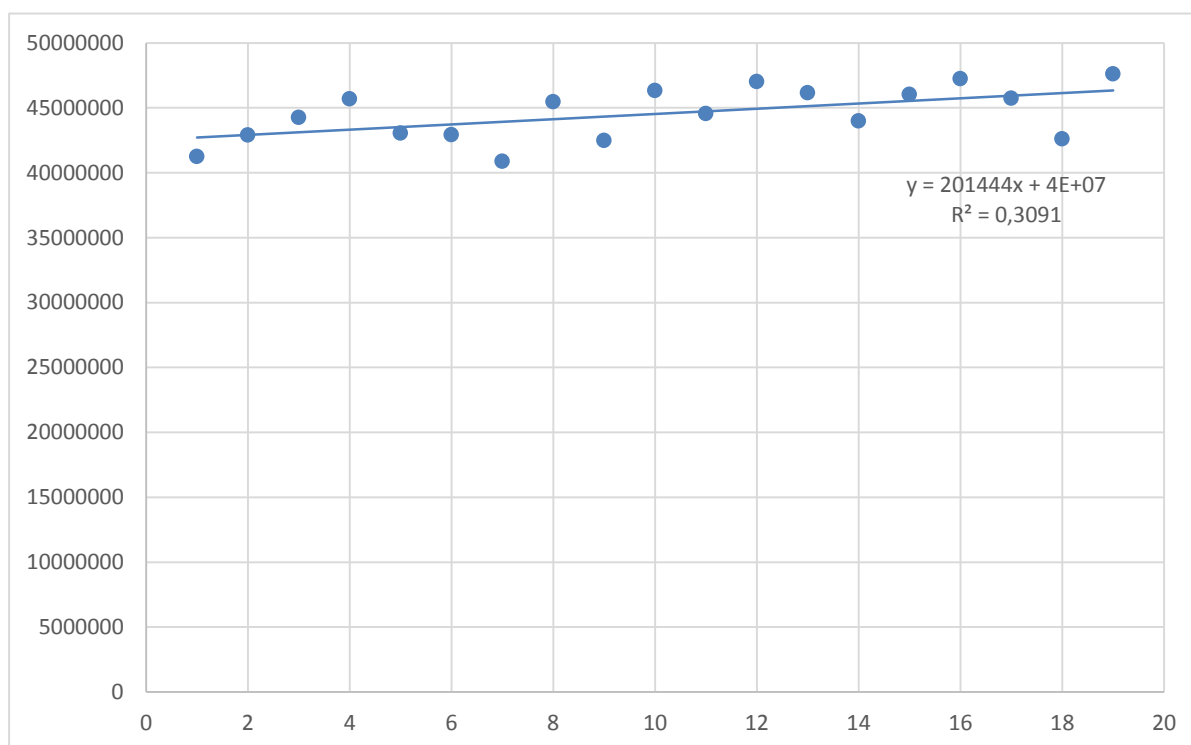
Rozpowszechnienie **nadciśnienia tętniczego** w populacji ogólnej osób w Polsce wynosi około 32% (10,5 mln chorych w 2011 r., w tym 1 mln osób powyżej 80 roku życia), przy czym częściej chorują mężczyźni (35%) niż kobiety (29%), a jedynie u 26% chorych udaje się dobrze kontrolować wartości ciśnienia. Wykrywalność schorzenia sięga 70%, 3 mln Polaków nie zdaje sobie sprawy z choroby (wyniki badania NATPOL 2011).^{1,5} Nie zidentyfikowano danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na NT w Polsce. Według piśmiennictwa, zapadalność na NT na świecie wynosi od kilku do kilkunastu procent.⁶

Ponieważ **stabilna choroba wieńcowa** jest różnorodna klinicznie, ocena częstości jej występowania i zapadalności na nią jest trudna, a podawane wartości liczbowe różnią się między badaniami w zależności od przyjmowanych definicji.¹² W badaniach populacyjnych częstość występowania dławicy piersiowej zwiększa się wraz z wiekiem u obu płci, z 5–7% wśród kobiet w wieku 45–64 lat do 10–12% wśród kobiet w wieku 65–84 lat oraz z 4–7% wśród mężczyzn w wieku 45–64 lat do 12–14% wśród mężczyzn w wieku 65–84 lat.⁷ Interesujący jest fakt, że wśród kobiet w średnim wieku dławica występuje częściej niż wśród mężczyzn, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania czynnościowej CAD, takiej jak dławica mikronaczyniowa, u kobiet,^{8,9} natomiast wśród osób w podeszłym wieku jest odwrotnie. Dostępne dane pozwalają ocenić, że roczna zapadalność na niepowikłaną dławicę piersiową wśród mężczyzn w wieku 45–65 lat w populacjach krajów zachodnich wynosi 1,0%, natomiast wśród kobiet w wieku poniżej 65 lat jest nieco większa.¹⁰ Wraz z wiekiem obserwuje się znaczny wzrost zapadalności. Wśród mężczyzn i kobiet w wieku 75–84 lat roczna zapadalność wynosi prawie 4%.¹⁰ Zapadalność na dławicę piersiową wykazuje różnice analogiczne do obserwowanych międzynarodowych różnic w zakresie umieralności z powodu CAD.^{10,11,12}

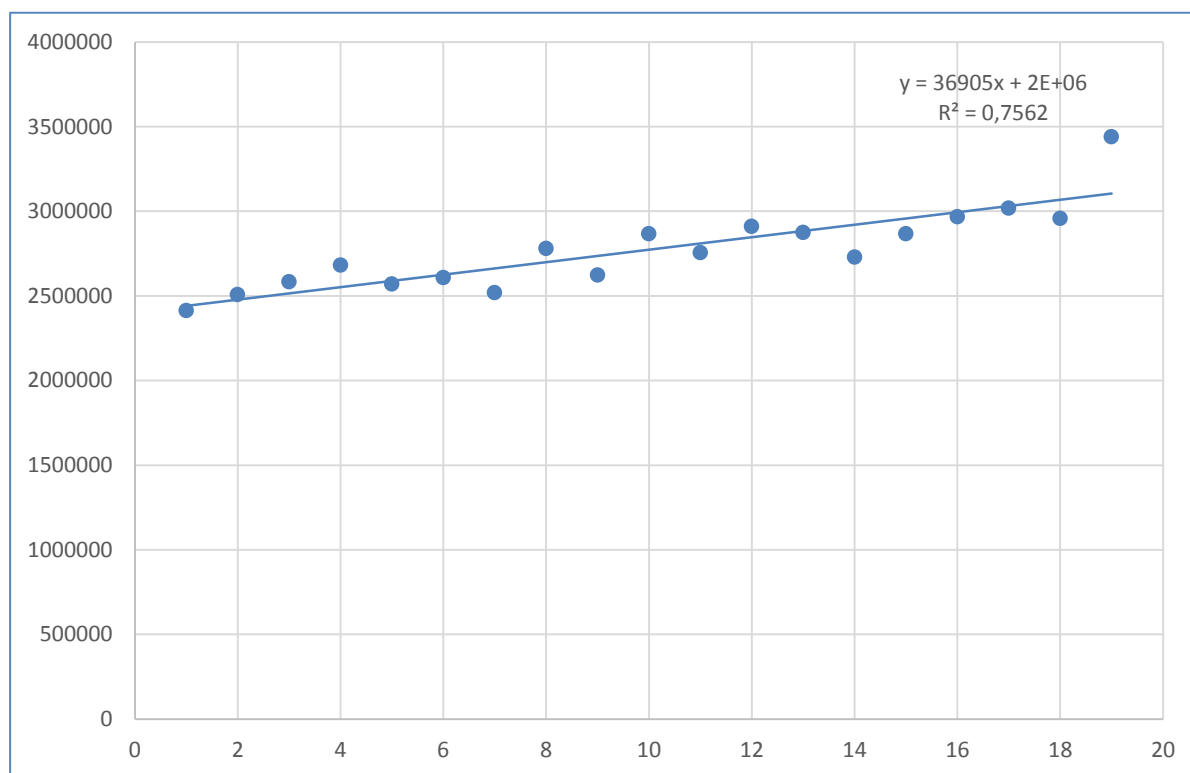
1.1.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populacja, w której wnioskowana technologia może być stosowana jest zdefiniowana wskazaniem opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: *produkt leczniczy Sobycombi® jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej, jako leczenie zastępcze u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym Sobycombi®*. Ze względu na brak opublikowanych danych epidemiologicznych dla tak zdefiniowanej populacji, przeprowadzono próbę estymacji liczebności tej populacji w oparciu o dane o liczbie zrefundowanych DDD amlodypiny i bisoprololu oraz dane z piśmiennictwa dotyczące częstości stosowania leczenia skojarzonego w Polsce, a także częstości występowania poszczególnych skojarzeń. W oparciu o dane sprzedażowe NFZ od stycznia 2013 do lipca 2014 roku na rysunkach poniżej przedstawiono trendy sprzedaży preparatów refundowanych. Analiza wykazuje trend wzrostowy sprzedaży zarówno amlodypiny, jak i bisoprololu.

Rysunek 1. Trend sprzedaży preparatów amlodypiny (w przeliczeniu na DDD).



Rysunek 2. Trend sprzedaży preparatów bisoprololu (w przeliczeniu na DDD).



Ponieważ na początku 2014 roku wygasła ważność decyzji refundacyjnych dla Ponieważ na początku 2014 roku wygasła ważność decyzji refundacyjnych dla większości leków refundowanych na podstawie przepisów ustawy z dn. z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, szacunkową miesięczną sprzedaż amlodypiny i bisoprololu oparto na danych z 2014 roku za okres od stycznia do sierpnia (dane NFZ).¹³ W oparciu o te dane można szacować, że miesięczna sprzedaż DDD amlodypiny i bisoprololu wynosi odpowiednio [REDACTED], co odpowiada w przybliżeniu [REDACTED]. Ponieważ liczba leczonych bisoprololem jest niższa, stanowi ona punkt odniesienia do dalszych szacunków. W oparciu o opinie anonimowych ekspertów AOTM (dane osobowe zaczerpnięte) wykorzystane w analizie weryfikacyjnej dla produktu Egiramlon, odsetek pacjentów stosujących terapię dwuskładnikową w leczeniu NT wynosi od 25% do 60-70%.¹⁴ W oparciu o te szacunki można przypuszczać, że od [REDACTED] pacjentów [REDACTED] stosuje bisoprolol w terapii skojarzonej. Z badania marketingowego wykonanego przez firmę BRASS na populacji 1656 pacjentów z NT wynika, że antagoniści wapnia występują w leczeniu skojarzonym u [REDACTED] pacjentów.¹⁵ Ekstrapolując te dane na obliczoną wcześniej populację pacjentów stosujących bisoprolol w leczeniu skojarzonym można szacować, że od [REDACTED] pacjentów [REDACTED] stosuje skojarzenie antagonisty wapnia i

bisoprololu. W badaniu BETAMLO 6004 z 6876 pacjentów (87,3%) stosujących leki z grupy antagonistów wapnia stosowało amlodypinę.¹⁶ Ekstrapolując te dane na obliczoną wcześniej populację pacjentów stosujących leczenie skojarzone bisoprololu z lekiem z grupy antagonistów wapnia, można szacować, że od [REDACTED] pacjentów [REDACTED] stosuje skojarzenie amlodypiny wapnia i bisoprololu. Na tak obliczoną licznosc populacji należy nałozyc jeszcze odsetek pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny. Odsetek ten trudno dokładnie zweryfikować, niemniej jednak w badaniu klinicznym włączonym do analizy klinicznej (Shirure 2012) około 95% pacjentów uzyskiwało docelową wartość ciśnienia tętniczego w trakcie terapii skojarzonej. Z kolei w cytowanych wcześniej badaniach marketingowych firmy BRASS oszacowano, że 67,3% pacjentów utrzymywało prawidłowe lub optymalne ciśnienie tętnicze krwi. Ekstrapolując te dane na oszacowaną wcześniej populację pacjentów stosujących leczenie skojarzone bisoprololem z amlodypiną, można szacować, że liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [REDACTED]. Należy przy tym podkreślić, że przytoczone wyżej szacunki, ze względu na konieczność oparcia się na danych sprzedażowych NFZ mają bardzo przybliżony charakter i są prawdopodobnie znacznie zaniżone. Wynika to z faktu, że w szacunkach oparto się na DDD, podczas, gdy wg autorów badania BETAMLO, najczęstsza dawką dobową bisoprololu jest 5 mg (tj. połowa DDD). Korygując zatem opisane wyżej szacunki liczba wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wyniesie od [REDACTED] pacjentów.¹⁶ Z kolei mając na uwadze dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia choroby wieńcowej, której częstość występowania szacowana jest na ponad 3 mln osób (dane GUS)¹⁷ z których znaczna większość, to chorzy ze stabilną chorobą.¹ Biorąc pod uwagę, że wg autorów badania BETAMLO 55,6% chorych ze stabilną chorobą wieńcową i NT przyjmuje bisoprolol a ponad połowa pacjentów z ChNS ma również NT², można szacować, że liczba pacjentów, która przyjmuje w Polsce bisoprolol we wskazaniu ChNS z towarzyszącym NT wynosi, co [REDACTED]. Nakładając na te liczbę cytowane wcześniej obliczenia, okazuje się, że rzeczywista liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest nawet 10-krotnie wyższa od tej oszacowanej w oparciu o dane sprzedażowe NFZ.

¹ Biorąc pod szacowaną liczbę pacjentów z UA, STEMI i NSTEMI tj. około 150 tys. osób (dane NFZ – katalogi JGP oraz Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M, Wilczek K, Kalarus Z, Dubiel J, Rużyło W, Banasiak W, Opolski G, Zembala M. What has changed in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction in Poland in 2003-2009? Data from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). *Kardiologia Pol.* 2011;69(11):1109-18.),

² Co najmniej połowa pacjentów z chorobą wieńcową ma NT (Pepine C.J., Abrams J., Marks R.G. i wsp.: Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 1994; 74: 226)

1.1.3 Etiologia i patogeneza

Nadciśnienie tętnicze

W zależności od etiologii wyróżnia się nadciśnienie pierwotne i wtórne.

Nadciśnienie pierwotne występuje u >90% pacjentów i nie ma jednoznacznej przyczyny – spowodowane jest różnymi czynnikami środowiskowymi i genetycznymi. Istotną rolę w rozwoju nadciśnienia odgrywają zaburzenia działania powiązanych ze sobą na zasadzie sprzężenia zwrotnego układów renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), współczulnego, peptydowych hormonów natriuretycznych oraz substancji wytwarzanych przez komórki śródbłonna.¹

W przypadku nadciśnienia wtórnego można określić przyczynę: mogą to być choroby nerek, choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego, koarktacja aorty, stan przedrzucawkowy lub rzucawka, ostry stres, zespół obturacyjnego bezdechu sennego, zwiększona objętość płynu wewnątrznaczyniowego, choroby układu nerwowego oraz niektóre leki lub substancje toksyczne.¹

Stabilna choroba wieńcowa

Najczęściej przyczyną powstawania choroby jest miażdżyca tętnic wieńcowych (blaszka miażdżycowa), doprowadzająca do ich zwężenia i tym samym upośledzenia przepływu wieńcowego. Im większe zwężenie i spowodowany nim opór dla przepływu krwi, tym bardziej spada ciśnienie krwi za zwężeniem. Następstwem tego jest zmniejszenie czynnego napięcia ściany naczyń mikrokrążenia.¹

1.1.4 Obraz kliniczny

Nadciśnienie tętnicze w większości przypadków przez wiele lat przebiega bezobjawowo, przez co nie ma charakterystycznego obrazu klinicznego tego schorzenia. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą ból głowy, zaburzenia snu oraz łatwe męczenie się. Nadciśnienie tętnicze może prowadzić do powikłań narządowych (przerostu lewej komory serca, niewydolności serca, przyspieszonego rozwoju miażdżycy, zwiększenia sztywności naczyń, zawału serca, udaru mózgu, upośledzenia czynności nerek i ich niewydolności, rozwarstwienia aorty, zmian w naczyniach siatkówki), które są źródłem kolejnych objawów podmiotowych i przedmiotowych.¹

Stabilna choroba wieńcowa zasadniczo charakteryzuje się epizodami odwracalnej niewspółmierności między dowozem składników odżywczych do mięśnia sercowego a jego zapotrzebowaniem metabolicznym, która wiąże się z niedokrwieniem lub hipoksją. Epizody te są zwykle wywoływane przez wysiłek, emocje lub inny stres i mogą pojawić się ponownie, ale mogą również występować samoistnie. Takie epizody niedokrwienia/hipoksji wiążą się często z przemijającym dyskomfortem w klatce

piersiowej (dławica piersiowa). Do stabilnej CAD zalicza się także ustabilizowaną, często bezobjawową fazę choroby po przebyciu ACS.²

1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

Na postępowanie diagnostyczne w **nadciśnieniu tętniczym** składają się:¹

- określenie wysokości ciśnienia,
- ustalenie przyczyny nadciśnienia (pierwotne vs wtórne),
- ocena innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego,
- ocena stopnia zaawansowania ewentualnych powikłań narządowych,
- wykrycie chorób towarzyszących,
- określenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (zaleca się korzystanie z kart opracowanych przez ESH i ESC).

Rozpoznanie w większości przypadków opiera się na przynajmniej 2 pomiarach wykonanych w odstępie kilku miesięcy lub tygodni (dni), jeśli ciśnienie jest bardzo podwyższone, istnieją powikłania narządowe lub ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest duże.¹

W przypadku stwierdzenia nadciśnienia tętniczego wykonuje się badania laboratoryjne (morfologię krwi obwodowej, analizę stężenia w surowicy niektórych związków lub pierwiastków, badanie ogólne moczu) oraz EKG. U części pacjentów może zajść potrzeba poszerzenia diagnostyki o dodatkowe badania, np. badanie echokardiograficzne.¹

Diagnostyka **choroby wieńcowej** obejmuje badania podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne oraz specjalistyczne nieinwazyjne i inwazyjne badania kardiologiczne. Podstawą rozpoznania dławicy piersiowej jest prawidłowo zebrany wywiad, zaś badania dodatkowe służą do potwierdzenia rozpoznania i oceny zaawansowania choroby. Najczęstszym i najbardziej typowym objawem zgłaszanym przez chorego jest ból w klatce piersiowej. Typowy ból związany z niedokrwieniem mięśnia sercowego to uczucie ucisku, pieczenia, dławienia czy po prostu dyskomfortu w klatce piersiowej. Najczęściej jest zlokalizowany zamostkowo i może promieniować do kończyn górnych, zwłaszcza lewej, pleców, nadbrzusza, barków, szyi czy żuchwy. Należy pamiętać, że może wystąpić jedynie w miejscach promieniowania bez lokalizacji zamostkowej. Wywołują go najczęściej: wysiłek fizyczny, stres, zimne powietrze, obfity posiłek oraz wzrost ciśnienia tętniczego. Trwa na ogół nie dłużej niż 10–15 minut i ustępuje po zaprzestaniu wysiłku lub zażyciu krótko działających nitratów. Do nasilenia dolegliwości mogą prowadzić również takie sytuacje, jak gorączka, anemia czy nadczynność tarczycy. U niektórych chorych, zwłaszcza starszych, niedokrwienie mięśnia sercowego występuje pod postacią tak zwanych ekwiwalentów dławicy, a więc

objawów innych niż ból w klatce piersiowej, tj. duszności, zaburzeń rytmu serca, silnego osłabienia lub omdlenia.³

1.1.6 Przebieg naturalny i rokowanie

Nadciśnienie tętnicze pierwotne może mieć różny przebieg – u niektórych chorych od razu ma charakter utrwalony i prowadzi do powikłań narządowych, u innych nie powoduje takich powikłań przez długi czas.¹

Nadciśnienie tętnicze prowadzi przede wszystkim do podwyższenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – zwiększenie wartości ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg lub rozkurczowego o 10 mm Hg prowadzi do około dwukrotnie większego ryzyka zgonu.¹

Wśród czynników wpływających na rokowanie wymienia się czynniki ryzyka (wysokość ciśnienia tętniczego, wysokość tętna, wiek, palenie tytoniu, dyslipidemia, nieprawidłowe stężenie glukozy lub jej nietolerancja, otyłość brzuszna, przedwczesna choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie rodzinnym), subkliniczne uszkodzenia narządowe, cukrzyca, rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa oraz choroba nerek.¹

Obecnie informacje dotyczące rokowania w **stabilnej chorobie wieńcowej** mogą być uzyskiwane z prób klinicznych, w których ocenia się leczenie przeciwdławicowe i prewencyjne lub rewaskularyzację, chociaż te dane są zaburzone przez wybiórczy charakter badanych populacji. Na podstawie takich badań roczną śmiertelność szacuje się na 1,2–2,4%.²

Konwencjonalne czynniki ryzyka rozwoju CAD – nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cukrzyca, siedzący tryb życia, otyłość, palenie tytoniu i obciążające wywiady rodzinne – niekorzystnie wpływają na rokowanie również u osób z jawną chorobą, prawdopodobnie w wyniku oddziaływania na progresję miażdżycy. Zastosowanie odpowiedniej terapii może jednak zmniejszyć to ryzyko.²

1.1.7 Leczenie

Podstawowym celem leczenia jest zmniejszenie ogólnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a w szczególności zmniejszenie BP do wartości prawidłowych lub, w razie niemożności osiągnięcia tego poziomu, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Terapia powinna być również ukierunkowana na skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.¹⁸ Zgodnie z zasadami ogólnymi przewlekłego leczenia nadciśnienia tętniczego, czynnikami decydującymi o sposobie postępowania są wysokość ciśnienia tętniczego oraz całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe. Leczenie zasadniczo obejmuje zmianę stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych oraz zwalczanie innych czynników ryzyka sercowo-

naczyniowego (leczenie hipolipemizujące i przeciwpłytkowe). U większości chorych powinno się dążyć do obniżenia BP do wartości poniżej 140/90 mm Hg (wyjątek stanowią pacjenci w podeszłym wieku oraz w przypadku ciśnienia rozkurczowego chorzy na cukrzycę).^{2,18}

U chorych z nadciśnieniem tętniczym I stopnia charakteryzujących się niskim bądź umiarkowanym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (≤ 2 czynniki ryzyka) jedyną terapią przez pierwsze trzy miesiące jest modyfikacja stylu życia, dopiero w razie niepowodzenia tej formy terapii można dołączyć leki hipotensyjne. U pozostałych pacjentów zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej od razu, razem z modyfikacją stylu życia.¹

Modyfikacja stylu życia polega przede wszystkim na ograniczeniu spożycia soli i alkoholu, zwiększeniu spożycia warzyw, owoców i ubogo tłuszczowych produktów mlecznych, utrzymywaniu odpowiedniej masy ciała i obwodu w pasie, systematycznym wysiłku fizycznym oraz zaprzestaniu palenia. Podstawą farmakoterapii są następujące grupy leków:³

- diuretyki (leki moczopędne, w tym tiazydy, chlortalidon, indapamid),
- β -adrenolityki (β -blokery),
- antagoniści wapnia (kanału wapniowego) (CCB),
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE),
- antagoniści receptora angiotensynowego (ARB).

Wybór leku/leków hipotensyjnych powinien zależeć od parametrów, takich jak wcześniejsze doświadczenie lekarza w terapii, wpływ leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe, obecność powikłań sercowo-narządowych, a także innych chorób towarzyszących, wiek i preferencje chorego, możliwość interakcji lekowych i działań niepożądanych, koszt leków i możliwości finansowe pacjenta.¹⁸

Leki z poszczególnych klas działają tylko poprzez jeden mechanizm, co w połączeniu z heterogenicznością populacji z nadciśnieniem tętniczym daje nieprzewidywalne spektrum ciśnienia krwi przy stosowaniu monoterapii. Dodatkowo, podawanie tylko jednego leku charakteryzującego się określonym mechanizmem działania powoduje powstanie w organizmie odpowiedzi antagonistycznej, która w wyjątkowych przypadkach może znieść całkowicie działanie hipotensyjne.¹⁹ Badania i dane z rejestrów wskazują, że większość pacjentów potrzebuje przynajmniej 2 leków by osiągnąć prawidłową kontrolę BP.^{20,21,22,23} Co więcej, efekty związane z obniżaniem BP, osiągane przy równoległym podawaniu leków z różnych klas, nawet 5-krotnie mogą przewyższać te uzyskane przez zwiększanie dawki jednego leku.²⁴ Ze względu na stosowanie niższych dawek oczekuje się również ograniczenia efektu wzrostu działań

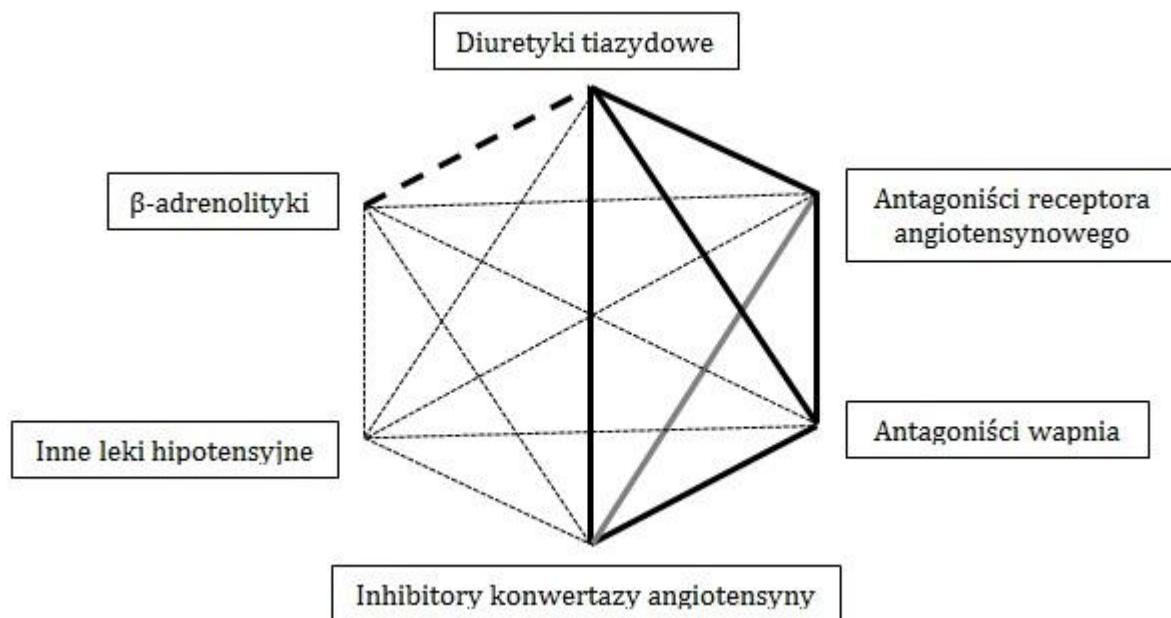
³ istnieją także inne leki hipotensyjne, najczęściej stosowane w skojarzeniu jako leki III i IV rzutu.

niepożądanych wraz ze wzrostem dawki, co jest charakterystyczne dla większości leków hipotensyjnych.^{22,25,24} Jednocześnie podkreśla się znaczenie stosowania się pacjentów do zaleceń lekarzy (ang. *compliance*), w szczególności do tych dotyczących regularnego przyjmowania leków, przy czym obecnie obserwowany w chorobach chronicznych poziom współpracy pacjentów uważa się za niezadowalający.^{26,27,28,29}

Zidentyfikowane wytyczne kliniczne także podkreślają znaczenie terapii skojarzonej, szczególnie w świetle niskiej skuteczności monoterapii u większości pacjentów (50-60%). Terapia skojarzona może być rutynowo stosowana u ok. 75% pacjentów, u większości także jako rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej.²²

Nie wszystkie połączenia leków z poszczególnych klas uważane są za równoważne. Rysunek 3 przedstawia zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2013 roku dotyczące połączeń klas leków w leczeniu hipotensyjnym. Grube linie ciągłe oznaczają połączenia preferowane, gruba linia przerywana: połączenie przydatne (z pewnymi ograniczeniami), szara linia ciągła: niezalecane połączenie, czarne linie przerywane: możliwe, ale mniej zbadane połączenie. Wśród połączeń możliwych wymieniono analizowane w raporcie połączenie beta-adrenolityku (bisoprolol) z antagonistą wapnia (amlodypina).

Rysunek 3. Możliwe połączenia klas leków hipotensyjnych.²



Legenda:

Czarna linia ciągła – połączenia preferowane, czarne przerywane linie – połączenia akceptowalne, szara linia ciągła – połączenia nietypowe.

Przeprowadzone badania oraz metaanalizy badań klinicznych, w których porównywano leki złożone z identycznymi kombinacjami tych samych leków podawanych oddzielnie, wskazują, że stosowanie leków złożonych zwiększa poziom dostosowywania się pacjentów do zaleceń lekarza (ang. *compliance*) oraz korzystnie wpływa na BP i pojawianie się działań niepożądanych.^{29,30,31} Korzystniejsze efekty w zakresie współpracy pacjenta, skuteczności oraz występowania działań niepożądanych związane ze stosowaniem leków złożonych, obserwowano także w badaniach porównujących nisko dawkowe leki złożone z wysokodawkową monoterapią.³² Uważa się, że stosowanie leków złożonych prowadzi do wzrostu skuteczności terapii poprzez zmniejszenie ilości przyjmowanych tabletek oraz uproszczenie schematu przyjmowania leków.²²

1.1.7.1 β -adrenolityki i antagoniści wapnia

β -adrenolityki i antagoniści wapnia należą do akceptowalnych połączeń w leczeniu NT, nie mniej w cytowanych niżej opiniach ekspertów nowoczesne leki z grupy β -adrenolityków, takie jak bisoprolol w skojarzeniu z lekami z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia, takie jak amlodypina, mają ugruntowaną pozycję w leczeniu nadciśnienia i jego powikłań sercowo-naczyniowych.

Bisoprolol to lek z grupy β -adrenolityków o największej wybiórczości w stosunku do receptorów β_1 , pozbawiony wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i właściwości stabilizujących błonę komórkową. Działa chrono- i inotropowoujemnie, wydłuża czas przewodzenia w węzle AV, zmniejsza pojemność minutową, przez co obniża ciśnienie tętnicze u chorych na nadciśnienie tętnicze. Przez zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen zmniejsza częstość występowania epizodów bólowych i zwiększa tolerancję wysiłku w dławicy piersiowej. Zmniejsza również aktywność reninową osocza.³³

Amlodypina należy do leków blokujących kanały wapniowe i hamujących dopływ jonów wapnia do wnętrza komórek. Z chemicznego punktu widzenia jest pochodną nifedipiny – leki z tej grupy wykazują silne działanie rozkurczające naczynia krwionośne (nadmierne rozszerzenie naczyń krwionośnych powoduje odruchowe pobudzenie układu współczulnego oraz układu renina-angiotensyna-aldosteron), stąd ich zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego.³⁴

1.1.7.2 Opinie ekspertów dotyczące połączenia bisoprololu z amlodypiną

1.1.7.2.1 Czarnecka 2012

Podczas wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono opinię polskich ekspertów klinicznych dotyczącą terapii skojarzonej bisoprololem i amlodypiną.³⁵ Opinię tę przytoczono poniżej.

W opinii ekspertów klinicznych, przytoczonej w publikacji, złożone leki hipotensyjne stanowią istotny element terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na dodatkowe korzyści, jakie przynoszą w zakresie wytrwałości terapeutycznej i stopnia zastosowania się pacjenta do zaleceń lekarza.³⁵ W nadciśnieniu tętniczym 2 stopnia są podstawową opcją terapeutyczną. Z przeprowadzonych dotychczas w Polsce badań epidemiologicznych (NATPOL III PLUS, WOBASZ) wynika, że docelowe ciśnienie tętnicze poniżej 140/90 mm Hg osiąga zaledwie co siódmy chory z nadciśnieniem tętniczym.³⁶ Jednym z powodów jest stosowanie monoterapii u chorych, którzy już na początku terapii mogliby odnieść korzyść z zastosowania leczenia skojarzonego. Zalecenia PTNT z 2011 roku podkreślają, że większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia dwóch leków hipotensyjnych.³⁷ Z tego względu w nadciśnieniu tętniczym 2 i 3 stopnia leczenie powinno się rozpoczynać od dwóch leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia jednego lub obu leków do dawki maksymalnej. Preferowane są preparaty łączące dwa leki w formie jednej tabletki – tzw. preparaty złożone. Zalecenia takie wynikają z obserwacji, że zastosowanie jednego leku w maksymalnej dawce obniża skurczowe ciśnienie tętnicze średnio o 20 mm Hg, natomiast rozkurczowe średnio o 10 mm Hg. Dodatkowo podwojenie dawki leku w monoterapii zwiększa efekt terapeutyczny zaledwie o jedną trzecią, a dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, podczas gdy dodanie do terapii drugiego leku pozwala na uzyskanie pięciokrotnie silniejszego działania hipotensyjnego.^{38,35}

Skojarzona terapia nadciśnienia umożliwia zastosowanie leków w mniejszych dawkach i zmniejsza częstość występowania działań niepożądanych zależnych od dawki, redukuje również liczbę zmian dawek i rodzajów leków w początkowej fazie farmakoterapii. Szczególnie dużo korzyści leczenie preparatami złożonymi może przynieść u chorych wysokiego ryzyka, u których powinno się szybko osiągnąć dobrą kontrolę nadciśnienia tętniczego.³⁵

Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego jest skuteczną i bezpieczną formą terapii, należy jednak przestrzegać kilku zasad łączenia ze sobą leków hipotensyjnych. Efekt działania zastosowanych leków powinien być większy niż działanie poszczególnych preparatów osobno, przy niezmienionym poziomie tolerancji i bezpieczeństwa, a kojarzone leki powinny mieć różne i uzupełniające się mechanizmy działania (nie należy łączyć leków z tej samej grupy).³⁵

Dostępne dotychczas w Polsce preparaty złożone zawierały lek blokujący układ renina–angiotensyna (połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny lub sartanu, albo z diuretykiem tiazydowym, albo z antagonistą wapnia). Nowoczesne leki z grupy b-adrenolityków, takie jak bisoprolol, i z grupy dihydropirydynowych antagonistów

wapnia, takie jak amlodypina, mają ugruntowaną pozycję w leczeniu nadciśnienia i jego powikłań sercowo-naczyniowych, jednak połączenie ich w preparacie złożonym nie było dotąd stosowane.³⁵

Bisoprolol z amlodypiną stanowi nowy typ połączenia leków hipotensyjnych w preparacie złożonym. W tym wypadku mamy do dyspozycji skojarzenie w jednej tabletkie nowoczesnego beta-adrenolityku kardioselektywnego z najpopularniejszym dihydropirydynowym antagonistą wapnia. Oba leki cechuje długi okres działania i korzystne wyniki dużych prób klinicznych z ich udziałem. Ponadto leki te wykazują odmienne mechanizmy działania hipotensyjnego, co zapewnia skuteczność hipotensyjną niezależnie od wieku pacjenta i jego aktywności reninowej osocza. Korzystny wpływ amlodypiny na ciśnienie centralne niweluje ewentualną mniejszą efektywność obniżania tego istotnego parametru hemodynamicznego przez bisoprolol.³⁵

W charakterystyce połączeń dwulekowych w wytycznych ESH 2007 skojarzenie beta-adrenolityku z antagonistą wapnia należy do preferowanych. W opinii ekspertów klinicznych, na którą powołano się w publikacji, w świetle korzyści połączenia beta-adrenolityk-antagonista wapnia i faktu pojawienia się preparatu złożonego z leków tych dwóch grup, pominięcie tego połączenia wśród preferowanych w wytycznych PTNT 2011 należy uznać za niedociągnięcie. W opublikowanym w 2011 dokumencie Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego dotyczącym postępowania w terapii złożonej nadciśnienia tętniczego podkreślono, że połączenie beta-adrenolityku i dihydropirydynowego antagonisty kanału wapniowego powoduje addycyjne obniżenie ciśnienia tętniczego i zwykle jest dobrze tolerowane.^{35,39}

Wskazania do stosowania terapii skojarzonej bisoprolol + amlodypina wg ekspertów:

- nadciśnienie tętnicze 2 stopnia w młodym i średnim wieku szczególnie u kobiet w wieku rozrodczym;
- nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca (z inhibitorami ACE);
- nadciśnienie tętnicze — prewencja wtórna zawału serca (z inhibitorami ACE);
- nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą cukrzycą (z inhibitorami ACE lub sartanem).

1.1.7.2.2 Niewada 2012 (badanie BETAMLO)

Zidentyfikowano ponadto publikację dotyczącą badania ankietowego BETAMLO.⁴⁰ Miało ono na celu określenie rzeczywistej częstości stosowania antagonisty wapnia i beta-adrenolityku wśród chorych ze współistnieniem nadciśnienia tętniczego i stabilnej choroby wieńcowej. Badanie BETAMLO przeprowadzono w 2011 roku w Polsce wśród 677 lekarzy, którzy do rejestru włączyli 13 541 chorych.^{35,40}

Celem badania ankietowego BETAMLO było określenie charakterystyki i aktualnego stanu farmakoterapii pacjentów. Jedynym kryterium włączenia było jednoczesne rozpoznanie nadciśnienia tętniczego i udokumentowanej, obiektywnie rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca. Wszyscy chorzy pozostawali pod opieką lekarza. W ankietowanej populacji przeważali mężczyźni (54,2%), najliczniej reprezentowani byli chorzy w 7. (32,5%) oraz w 6. dekadzie życia (27,2% ankietowanych). W tej populacji aż 51,1% pacjentów miało spoczynkową akcję serca > 70/min, a kolejne 34,4% ankietowanych miało spoczynkową częstość akcji serca w przedziale 61–70/min. W całej ankietowanej populacji > 60% pacjentów miało wartości ciśnienia tętniczego > 140/90 mm Hg. Beta-adrenolityk był najczęściej stosowanym lekiem w tej grupie pacjentów (93,6%), wyprzedzając pod względem częstości stosowania: kwas acetylosalicylowy (85%), statynę (83,6%), inhibitor ACE (57,3%) i antagonistę wapnia (50,8%). Kolejne leki o potencjalnym wpływie hipotensyjnym stosowane w tej populacji to: diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne (17,4%), diuretyki pętłowe (16,1%), sartany (15%), azotany (12,3%).^{35,40}

Wśród pacjentów z populacji badania BETAMLO najczęściej wybieranym b-adrenolitykiem był bisoprolol (55,6% ogółu badanych), wyprzedzając metoprolol o przedłużonym uwalnianiu (13,3%) i karwedilole (9,9%). Biorąc pod uwagę antagonistów wapnia, częstość ich stosowania wskazywała na niepodzielny prymat amlodypiny (osoby nieprzyjmujące antagonistów wapnia: 49,7%, przyjmujące amlodypinę: 44,3%, felodypinę: 2,4%, diltiazem: 2,3%, werapamil: 1,4%). Najczęściej stosowaną dawką bisoprololu było 5 mg/dobę (45,6% pacjentów stosujących bisoprolol), w mniejszym stopniu dawki 10 mg (18,2%) i 2,5 mg (18,1%). Najczęściej stosowaną dawką amlodypiny było 5 mg/dobę (54% pacjentów przyjmujących amlodypinę), w mniejszym stopniu 10 mg/dobę (34,6%). Analiza tych wyników pośrednio wskazała na największe zapotrzebowanie rynkowe na preparat bisoprolol/amlodypina w dawkach 5/5 mg, lecz również dawek 5/10 mg oraz 10/10 mg, a w mniejszym stopniu dawek 10/5 mg.^{35,40}

W badanych podgrupach częstość równoczesnej terapii b-adrenolitykiem i antagonistą wapnia wynosiła odpowiednio: 42,2%; 52,7%; 52,7%; 61,4%. Częstość równoczesnej terapii b-adrenolitykiem i amlodypiną wynosiła natomiast odpowiednio: 37,9%; 44,1%; 47,4%; 54,2%. Autorzy badania doszli do wniosku, że taki właśnie może być potencjalnie odsetek pacjentów z powyżej wymienionych podgrup chorych mogących stosować preparat skojarzony bisoprololu i amlodypiny zamiast dotychczas przyjmowanych osobno: preparatu b-adrenolityku i tabletki amlodypiny. Dla całej populacji BETAMLO oznaczałoby to odsetek około 41,8 (pacjenci dotąd przyjmujący b-adrenolityk i amlodypinę osobno) lub nawet 46,8% (pacjenci przyjmujący dotąd b-adrenolityk i antagonistę wapnia osobno). Na tej podstawie należy uznać, że wprowadzenie pierwszego w Polsce preparatu skojarzonego bisoprololu z amlodypiną może mieć istotne implikacje dla aktualnej farmakoterapii pacjentów ze

współistnieniem nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej. Co więcej, z uwagi na nieadekwatną do zaleceń kontrolę zarówno częstości akcji serca, jak i ciśnienia tętniczego w badanej grupie i podgrupach chorych w rejestrze BETAMLO wydaje się, że zmiana terapii pacjenta z dwóch preparatów podawanych osobno na lek skojarzony pozwoli na poprawę zarówno skuteczności hipotensyjnej, jak i kontroli częstości akcji serca w populacji choroby wieńcowej. W opinii autorów być może warto nawet rozważyć, dokonując takiej zamiany leków, zastosowanie preparatu skojarzonego o większej potencji niż dotąd stosowane pojedyncze składniki.^{35,40}

1.1.7.3 Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym

W poszukiwaniu wytycznych klinicznych opisujących zalecenia dotyczące terapii skojarzonej bisoprololem z amlodypiną przejrano strony towarzystw kardiologicznych: polskich (Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne), europejskich (*European Society of Cardiology, European Heart Society, European Society of Hypertension, NICE, Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) i amerykańskich (*American Society of Hypertension, American Heart Association*). W przypadku nadciśnienia tętniczego przytoczono 4 dokumenty opublikowane po 2010 r.: wytyczne europejskie (1), polskie (1), brytyjskie (1) oraz amerykańskie (1). W przypadku stabilnej choroby niedokrwiennej serca zidentyfikowano 4 dokumenty opublikowane po 2007 r.: wytyczne europejskie (1), brytyjskie (1) i szkockie (1) oraz kanadyjskie (1).

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego:

- europejskie wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2013 roku,
- polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku,
- brytyjskie wytyczne NICE z 2011 roku,
- amerykańskie wytyczne American Society of Hypertension z 2010 roku.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące leczenia stabilnej choroby niedokrwiennej serca:

- kanadyjskie wytyczne Canadian Cardiovascular Society z 2014 roku,
- europejskie wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2013 roku,
- brytyjskie wytyczne NICE z 2012 roku,
- szkockie wytyczne The Scottish Intercollegiate Guidelines Network z 2007 roku.

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w tabeli 3 (nadciśnienie tętnicze) i tabeli 4 (stabilna choroba niedokrwiennej serca).

Tabela 3. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	ESH/ESC, 2013 ²	<p>Podstawą leczenia nadciśnienia tętniczego są zmiany stylu życia, które należy wprowadzać przed farmakoterapią hipotensyjną (lżejsze nasilenie ciśnienia tętniczego i mniej czynników ryzyka, bezobjawowych powikłań narządowych bądź chorób) lub równocześnie z farmakoterapią hipotensyjną (cięższe nasilenie ciśnienia tętniczego i więcej czynników ryzyka, bezobjawowe powikłania narządowe bądź choroby). W większości przypadków zaleca się obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 140/90 (pewne odrębności dotyczą grupy osób w podeszłym wieku oraz chorych na cukrzycę). Rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej zaleca się (I) u osób z nadciśnieniem 2 i 3 stopnia bez względu na poziom ryzyka sercowo-naczyniowego (I A) lub u osób z niższym ciśnieniem, jeśli łączne ryzyko sercowo-naczyniowe jest duże (I B). Farmakoterapię hipotensyjną można także rozważyć w niektórych innych przypadkach (IIa i II b).</p> <p>Ogólne zalecenia dotyczące farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak ogólnej kolejności wyboru leków hipotensyjnych (choć poszczególne grupy leków mogą być korzystniejsze w niektórych sytuacjach); • u pacjentów z grupy dużego ryzyka oraz u tych, u których BP jest znacznie podwyższone, leczenie można rozpoczynać od razu terapią skojarzoną; • w przypadku nieuzyskania docelowego BP, należy przejść do bardziej intensywnej strategii terapii, tj. zwiększyć dawkę leku/leków, a jeśli wciąż nie osiągnięto celu (mimo zastosowania dwóch leków w pełnych dawkach), można rozważyć zastosowanie innego połączenia dwóch leków lub dołączyć trzeci lek; • nie wszystkie połączenia klas leków są jednakowo zalecane – do połączeń preferowanych należą: <ul style="list-style-type: none"> ○ kombinacja diuretyków tiazydowych z antagonistami receptora angiotensynowego, antagonistami wapnia oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny, ○ połączenia antagonistów receptora angiotensynowego z antagonistami wapnia, ○ kombinacja antagonistów wapnia z inhibitorami konwertazy angiotensyny; • niezalecane jest łączenie inhibitorów konwertazy angiotensyny z antagonistami receptora angiotensynowego; • połączenie beta-adrenolityków z diuretykami tiazydowymi jest przydatne, choć należy mieć na uwadze pewne ograniczenia; • pozostałe połączenia są możliwe, lecz mniej zbadane; • połączenia dwóch leków hipotensyjnych w stałych dawkach w jednej tabletkie mogą być zalecane i preferowane, ponieważ takie podejście prowadzi do zmniejszenia liczby przyjmowanych codziennie tabletek, a przez to do poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych, które zwykle jest niezadowolające (IIb B).
Polska	PTNT, 2011 ¹⁸	<p>Podstawowym celem terapii jest zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a w szczególności zmniejszenie BP do wartości prawidłowych lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Leczenie powinno obejmować również skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Leczenie farmakologiczne u osób z nadciśnieniem 2 i 3 stopnia (SBP \geq 160 lub DBP \geq 100 mm Hg) potwierdzonym</p>

		<p>kilkoma pomiarami powinno rozpocząć się niezwłocznie (pełną ocenę profilu ryzyka można przeprowadzić później). Przy niższych wartościach ciśnienia leczenie należy rozpocząć od działań nefarmakologicznych (modyfikacja stylu życia), a leczenie farmakologiczne może zostać podjęte dopiero po pełnej ocenie ryzyka i efektów leczenia nefarmakologicznego. U większości chorych powinno się dążyć do obniżenia BP do wartości poniżej 140/90 mm Hg (wyjątek stanowią pacjenci w podeszłym wieku).</p> <p>Ogólne zalecenia dotyczące farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ przy niższych wartościach BP u osób z nadciśnieniem I stopnia, ○ efekt hipotensyjny osiągany jedynie u 50-60% chorych, ○ zwiększanie dawki w niewielkim stopniu poprawia efekt obniżania ciśnienia, za to bardzo zwiększa ryzyko działań niepożądanych; • u większości chorych niezbędne jest leczenie co najmniej 2 lekami, przy czym do podstawowych, dobrze tolerowanych i skutecznych połączeń należą: <ul style="list-style-type: none"> ○ ACEI + antagonist wapnia, ○ ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, ○ ARB + diuretyk tiazydowy, ○ ARB + antagonist wapnia; • nie zaleca się połączeń β-adrenolityk + diuretyk tiazydowy oraz ACEI + sartan, pozostałe kombinacje określa się mianem „możliwych”, • preparaty złożone: <ul style="list-style-type: none"> ○ warto je stosować, gdyż pozwalają na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych, ○ mniejsze dawki leków składowych należących do różnych klas pozwalają na uzyskanie większej skuteczności hipotensyjnej (ze względu na synergistyczne działanie), a jednocześnie zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki, ○ zalecane są zamiast monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem 2 stopnia lub chorobami współistniejącymi, kiedy korzystne jest jednoczesne działanie obu składowych. • szczególną ostrożność w wyborze leków należy zachować w przypadku osób w podeszłym wieku, kobiet w ciąży, chorych na cukrzycę, u osób z zespołem metabolicznym, po udarze lub z przewlekłą chorobą nerek.
Wielka Brytania	NICE 2011 ⁴¹	<p>Leczenie hipotensyjne powinno zostać zaproponowane wszystkim pacjentom z nadciśnieniem 2 stopnia oraz części pacjentów z nadciśnieniem 1 stopnia. Docelową wartością ciśnienia jest 140/90 mm Hg w przypadku większości pacjentów (po 80 roku życia 150/90 mm Hg). Zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór terapii z podawaniem leków raz dziennie, o ile to możliwe; • w I linii u osób poniżej 55 roku życia zaleca się leczenie z wykorzystaniem inhibitorów ACE lub ARB, u osób starszych (lub pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego) należy zastosować lek z grupy CCB lub jeśli nie jest on tolerowany – diuretyk tiazydowy;

		<ul style="list-style-type: none"> • w II linii zaleca się terapię złożoną z leków należących do grupy CCB z lekami z grupy ACE lub ARB (jeśli niemożliwa jest terapia lekiem z grupy CCB, należy go zamienić na diuretyk tiazydowy); • jeśli leczenie nie przynosi zadowalających efektów, należy próbować zoptymalizować dawki w leczeniu II linii lub dołączyć kolejne leki (w pierwszej kolejności diuretyk tiazydowy); • w przypadku niewystarczającego poziomu stosowania się pacjenta do zaleceń terapeutycznych należy podjąć odpowiednie kroki, np. uprościć schemat dawkowania.
<p style="text-align: center;">Ameryka Północna</p>	<p style="text-align: center;">ASH, 2010²²</p>	<p>Celem leczenia powinno być zmniejszenie ryzyka związanego z podwyższonym BP bez obniżania jakości życia. Wybór leków powinien opierać się na skuteczności w obniżaniu BP i zmniejszaniu ryzyka powstawania chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym udaru, zawału i niewydolności serca.</p> <p>Ogólne zalecenia dotyczące farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przyczyny nadciśnienia tętniczego są zazwyczaj złożone, przez co zwykle bardzo trudno jest utrzymać kontrolę BP przy pomocy tylko jednego leku (nawet jeśli uda się znaleźć dokładny cel dla jednego leku, to taka terapia wywołuje najczęściej reakcję wyrównującą, obniżającą odpowiedź na leczenie), • około 75% pacjentów wymaga terapii złożonej, • terapia złożona powinna być stosowana rutynowo, zaś u pacjentów, którzy wymagają redukcji BP o ponad 20/10 mm Hg, także zaleca się także rozpoczynanie farmakoterapii terapią złożoną. <p>Ogólne założenia dotyczące terapii złożonych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prowadzenie terapii z wykorzystaniem dwóch leków hipotensyjnych prowadzi do większego obniżenia BP niż w przypadku monoterapii z wykorzystaniem któregośkolwiek z leków składowych, • korzystny efekt osiąga się przez łączenie związków terapeutycznych o odmiennych mechanizmach działania lub które blokują wywołane przez siebie nawzajem reakcje wyrównujące, • łączenie leków z klas komplementarnych może być nawet 5 razy skuteczniejsze w obniżaniu BP niż zwiększanie dawek poszczególnych leków w monoterapii, • połączenie związków o niższych dawkach pozwala na ograniczenie efektu wzrostu działań niepożądanych wraz ze wzrostem dawki, obserwowanego w przypadku większości leków hipotensyjnych, • stosowanie leków złożonych prowadzi także do wzrostu skuteczności terapii poprzez zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek oraz uproszczenie schematu przyjmowania leków, • wśród preferowanych połączeń wyróżniono: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitory RAAS (inhibitory ACE lub leki z grupy ARB) + diuretyki, ○ inhibitory ACE lub leki z grupy ARB w połączeniu z CCB; • wśród akceptowalnych (częściowo dopełniające się działanie lub ryzyko działań niepożądanych w niektórych grupach pacjentów) połączeń wymieniono: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitor reniny + leki z grupy ARB lub diuretyki, ○ leki z grupy CCB i diuretyki, ○ β-blokery + diuretyki,

		<ul style="list-style-type: none"> ○ diuretyki tiazydowe + diuretyki oszczędzające potas, ○ leki z grupy CCB + β-blokery; • do niezalecanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego kombinacji należą połączenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitorów ACE + leków z grupy ARB, ○ inhibitory RAAS + β-blokery, ○ β-blokery + leki działające centralnie (np. klonidyna, α-metyldopa); • u większości pacjentów (nawet tych z nadciśnieniem 1 stopnia) warto rozpoczynać terapię od więcej niż 1 leku, ponieważ zwiększa to prawdopodobieństwo szybkiego osiągnięcia odpowiedzi, co może mieć znaczenie dla dalszego leczenia, • stosowanie leków złożonych można rozważyć u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ○ już na początku terapii, kiedy konieczna jest terapia wielolekowa, ○ kiedy ciśnienie opanowano jedynie częściowo poprzez monoterapię, ○ jako substytut identycznej kombinacji leków podawanej dotychczas pacjentowi oddzielnie; • zalety stosowania leków złożonych: <ul style="list-style-type: none"> ○ wygoda wpływa na łatwość dostosowania się do zaleceń lekarza, ○ szybkie osiągnięcie redukcji ciśnienia w sposób bezpieczny, skuteczny i dobrze tolerowany; • wady stosowania leków złożonych: <ul style="list-style-type: none"> ○ w niektórych przypadkach stosowanie leków złożonych może zwiększać koszty leczenia (gdy FDC w przeciwieństwie do swoich składowych nie występuje w generycznej postaci), ○ może dojść zmiany farmakokinetyki podawanych leków.
--	--	---

Tabela 4. Wytoczne kliniczne dotyczące postępowania w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada	CCS, 2014 ⁴²	<p>Przewlekłe leczenie stabilnej choroby niedokrwiennej serca</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się, aby wszyscy pacjenci otrzymywali 81 mg kwasu acetylosalicylowego na dobę przez czas nieokreślony, chyba że leczenie to jest przeciwwskazane. • Zaleca się klopidogrel 75 mg stosowany codziennie u osób z nietolerancją kwasu acetylosalicylowego. • Podwójna terapia przeciwplatekowa nie powinna być stosowana rutynowo albo po upływie okresu czasu wymaganego w wyniku założenia stentów. • Zaleca się, aby wszyscy pacjenci otrzymywali statyny. • Zaleca się, aby wszyscy pacjenci ze stabilną chorobą niedokrwinną serca, którzy również mają nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, frakcję wyrzutową lewej komory <40% lub przewlekłą chorobę nerek, otrzymywali inhibitor ACE, chyba że jest to przeciwwskazane.

		<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się rozważenie leczenia inhibitorem ACE u wszystkich chorych ze stabilną chorobą niedokrwienną serca. • Zaleca się stosowanie blokerów receptora angiotensyny u pacjentów, którzy nie tolerują inhibitorów ACE. • Zaleca się, aby leczenie beta-blokerem być stosowane u wszystkich pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca i dysfunkcją skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa <40%). <p>Przewlekłe leczenie objawów dławicowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beta-adrenolityki są lekami pierwszej linii w leczeniu przewlekłej stabilnej dławicy, jeśli pacjent miał MI lub zmniejszenie frakcji wyrzutowej, lub niewydolność serca, z dawką stopniowo zwiększaną do osiągnięcia docelowej spoczynkowego tętna w wysokości 55-60 uderzeń na minutę. • Beta-adrenolityki lub długo działające blokery kanału wapniowego powinny być wykorzystywane do leczenia przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej w przypadku pacjentów bez komplikacji. • Zaleca się dodanie długo działającego azotanu wtedy, gdy początkowe leczenie b-blokerami lub długo działającymi blokerami kanału wapniowego nie jest tolerowane, jest przeciwwskazane lub nie prowadzi do odpowiedniej kontroli objawów. • Zaleca się unikanie innych niż dihydropirydynowe blokerów kanału wapniowego w połączeniu z beta-adrenolitykami w razie, gdy istnieje ryzyko bloku przedsionkowo-komorowego lub nadmierna bradykardia. • Chelatacja, allopurinol, suplementacja magnezu, koenzym Q10, tabletki suxiao jiuxinwan lub shenshao i testosteron nie powinny być używane w celu poprawy tolerancji wysiłku lub dusznicy bolesnej.
Europa	NICE, 2012 ⁴³	<ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować pacjentowi optymalną terapię lekową w celu początkowego leczenia stabilnej dławicy. Optymalna terapia lekowa składa się z jednego lub dwóch leków przeciwdławicowych, w zależności od potrzeb oraz leków stosowanych w celu prewencji wtórnej choroby sercowo-naczyniowej. • Beta-blokery oraz antagoniści kanału wapniowego są lekami I rzutu w leczeniu chorych ze stabilną chorobą niedokrwienną serca. • Jeśli pacjent nie toleruje beta-blokerów lub antagonistów kanału wapniowego, należy rozważyć zamianę na lek z drugiej grupy. • Jeśli kontrola objawów choroby nie jest wystarczająca po zastosowaniu beta-blokera lub antagonisty kanału wapniowego w monoterapii, rekomenduje się zastosowanie terapii złożonej opartej na wymienionych lekach. Zaleca się by z beta-blokerami łączyć pochodne dihydropirydyny należące do grupy antagonistów kanałów wapniowych. • Nie należy rutynowo stosować leków przeciwdławicowych innych niż beta-blokery lub antagoniści kanału wapniowego, jako leczenie pierwszej linii stabilnej choroby wieńcowej. • Jeśli pacjent nie toleruje beta-blokerów lub antagonistów kanału wapniowego, lub obie grupy leków są przeciwwskazane, należy rozważyć monoterapię jednym z następujących leków: <ul style="list-style-type: none"> ○ długo działające nitraty, ○ iwabradyna, ○ nikorandil, ○ ranolazyna.

		<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów przyjmujących beta-bloker lub antagonistę kanału wapniowego, u których objawy nie są kontrolowane, a druga opcja (antagoniści kanału wapniowego lub beta-blokery) są przeciwwskazane lub nietolerowane, należy rozważyć jeden z poniższych leków jako lek dodatkowy: <ul style="list-style-type: none"> ○ długo działające nitraty, ○ iwabradyna, ○ nikorandil, ○ ranolazyna. • Nie należy podawać trzeciego leku przeciwdławicowego pacjentom, u których stabilna choroba wieńcowa jest kontrolowana przy użyciu dwóch leków. • Należy rozważyć dodanie trzeciego leku, jedynie gdy: <ul style="list-style-type: none"> ○ objawy pacjenta nie są w satysfakcjonujący sposób kontrolowane przy użyciu dwóch leków przeciwdławicowych i ○ pacjent oczekuje na rewaskularyzację lub rewaskularyzacja jest niewłaściwa lub nieakceptowalna.
	<p>ESC, 2013⁴⁴</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się krótko działające nitraty; podjęzykowa nitrogliceryna to standardowa wstępna terapia wysiłkowej dławicy. • Diazotan izosorbidu w postaci doustnej jest często podawany w celu profilaktyki dławicy. • Beta-blokery oraz antagoniści kanału wapniowego są lekami I rzutu w leczeniu chorych ze stabilną chorobą niedokrwienną serca w monoterapii oraz skojarzeniu w celu łagodzenia objawów oraz kontroli rytmu serca. • Trimetazydyna może być rozważana jako terapia drugiej linii. • W zależności od chorób współwystępujących/tolerancji, zaleca się zastosować terapię drugiego rzutu jako pierwszego rzutu u wybranych pacjentów.
	<p>SIGN, 2007⁴⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Beta-blokery powinny być stosowane jako terapia pierwszej linii w celu złagodzenia objawów stabilnej choroby wieńcowej. • Pacjenci z dławicą piersiową Prinzmetala (naczynioskurczową) powinni być leczeni antagonistą kanału wapniowego stanowiącym pochodną dihydropirydyny. • Nitroglicerynę w postaci tabletek podjęzykowych lub aerozolu należy stosować do natychmiastowego łagodzenia dławicy piersiowej i przed przystąpieniem do czynności, które wywołują dławicę piersiową. • Pacjentów, którzy nie tolerują beta-blokerów należy leczyć antagonistami kanału wapniowego, długo działającymi azotanami lub nikorandilem. • Terapia skojarzona beta-blokerem i antagonistą kanału wapniowego jest stosowana w przypadku braku odpowiedniej kontroli objawów choroby beta-blokerem. • Pacjenci, u których objawy nie są kontrolowane za pomocą maksymalnych dawek terapeutycznych dwóch leków powinni zostać skierowani do kardiologa.

1.1.7.4 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

W niniejszym podrozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA z podziałem na opinie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i opinie innych agencji ze świata zrzeszonych w INAHTA i innych.

1.1.7.4.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

1.1.7.4.1.1 Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Sobycombi® (bisoprolol + amlodypina) nie był oceniany przez Agencję pod kątem objęcia refundacją we wskazaniu leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego lub stabilnej choroby wieńcowej.

1.1.7.4.1.2 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W toku przeszukiwania nie odnaleziono żadnego stanowiska, opinii ani rekomendacji Agencji dotyczących technologii alternatywnych (bisoprololu bądź amlodypiny).

1.1.7.4.1.3 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące leków łączonych

Zidentyfikowano 11 rekomendacji AOTM dla leków łączonych. Spośród zidentyfikowanych rekomendacji 2 rekomendacje dotyczyły preparatów, dla których obie substancje czynne są obecnie refundowane, tj.:

- dla leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina);⁴⁶
- dla leku Tertens-AM (indapamid + amlodypina).⁴⁷

W rekomendacjach dla preparatów zamieszczono informację, że cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jego składników, nie precyzując czy chodzi o cenę detaliczną, czy zbytu netto.

Prezes AOTM w swojej rekomendacji dla preparatu Egiramlon podkreśla, że w przypadku tego wniosku zaszyły okoliczności określone art. 13 ust. 3 ustawy, tj. *Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii*

medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.⁴⁸

Podsumowanie informacji na temat wniosków i opinii AOTM dla preparatu Egiramlon i Tertens-AM zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Porównanie raportów i opinii AOTM dotyczących preparatu Egiramlon i Tertens-AM.

	Preparat Egiramlon ⁴⁶	Preparat Tertens-AM ⁴⁷
Komparatory	Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami amlodypiny i ramiprylu. Składniki preparatu stosowane w monoterapii jako komparator dodatkowy w celu wykluczenia lub potwierdzenia włączenia do wspólnej grupy limitowej.	Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami amlodypiny i indapamidu. Składniki preparatu stosowane w monoterapii jako komparator dodatkowy.
Dodatkowe dane kliniczne włączone w celu oceny compliance	Gupta 2010 ³¹ – badanie wskazuje, że leki hipotensyjne w postaci preparatów złożonych poprawiają <i>compliance</i> oraz mają korzystne tendencje na wartość ciśnienia tętniczego i działania niepożądane.	Gupta 2010 – badanie wskazuje, że leki hipotensyjne w postaci preparatów złożonych poprawiają <i>compliance</i> oraz mają korzystne tendencje na wartość ciśnienia tętniczego i działania niepożądane.
Analizowana sytuacja refundacyjna przez wnioskodawcę	Nowa grupa limitowa. Kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej jednego ze składników leku.	Nowa grupa limitowa. Kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej jednego ze składników leku.
Komentarz analityków AOTM odnośnie kwalifikacji do grupy limitowej	<i>Dwie opcje wydają się dopuszczalne i zgodne z zapisami Ustawy refundacyjnej: kwalifikacja do wspólnej grupy limitowej z amlodypiną 41.0 lub utworzenie oddzielnej nowej grupy limitowej.</i>	<i>W zaistniałej sytuacji, właściwe wydaje się rozpatrywanie możliwości włączenia ocenianego produktu leczniczego zarówno do oddzielnej grupy limitowej, jak i włączenie go do istniejącej grupy limitowej 36.0, czyli do grupy droższego składnika – indapamidu, z pominięciem drugiego składnika zgodnie z art. 5 ustawy refundacyjnej.</i>
Stanowisko Prezesa AOTM	Refundacja w ramach nowej grupy limitowej za odpłatnością 30%. Cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jego składników.	Refundacja w ramach nowej grupy limitowej za odpłatnością 30%. Cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jego składników.

1.1.7.4.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych pod względem rekomendacji zastosowania leku Sobycombi® w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego lub stabilnej choroby wieńcowej:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMGM) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Danish Medicines Agency – Dania;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji dotyczącej stosowania preparatu leczniczego Sobycombi® w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego lub stabilnej choroby wieńcowej.

1.2 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie URPL.

1.2.1 Sobycombi® (bisoprolol + amlodypina)

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Bisoprolol fumaranu + amlodypina bezylanu
Opatentowane nazwy handlowe	Sobycombi®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	beta-adrenolityki; preparaty złożone zawierające wybiórcze beta-adrenolityki i inne leki przeciwnadciśnieniowe C07FB07
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana.

5 mg + 5 mg: białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami (średnica: 6,7-7,1 mm, grubość: 3,0-5,0 mm).

5 mg + 10 mg: białe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami z napisem CS po jednej stronie (średnica: 10,0-10,2 mm, grubość: 3,4-5,0 mm).

10 mg + 5 mg: białe, owalne, dwuwypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie (długość: 13,0-13,3 mm, szerokość: 8 mm, grubość: 3,4-5,0 mm); linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamania tabletki.

10 mg + 10 mg: białe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami i linią podziału po jednej stronie (średnica: 10,0-10,2 mm, grubość: 3,4-5,0 mm); linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamania tabletki.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sobycombi® jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej, jako leczenie zastępcze u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym Sobycombi®.

Mechanizm działania

Bisoprolol

Bisoprolol jest wysoce wybiórczym lekiem blokującym receptory beta1-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i istotnych właściwości stabilizujących błonę komórkową. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz do receptorów beta2 związanych z regulacją metabolizmu. Dlatego na ogół bisoprolol nie wpływa na opór dróg oddechowych i efekty metaboliczne zależne od receptorów beta2. Jego

wybiórczość względem receptorów beta1-adrenergicznych wykracza poza zakres dawek terapeutycznych.

W przypadku doraźnego podania pacjentom z chorobą wieńcową, ale bez przewlekłej niewydolności serca, bisoprolol zmniejsza częstość akcji serca i objętość wyrzutową, a co za tym idzie – pojemność minutową i zużycie tlenu. Podczas długotrwałego podawania początkowo zwiększony opór obwodowy maleje.

Amlodypina

Amlodypina jest antagonistą wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (lek blokujący wolne kanały wapniowe lub antagonistą jonów wapniowych), hamującym napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny wynika z bezpośredniego działania zwiotczającego mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia dławicy przez amlodypinę nie jest w pełni poznany, jednak amlodypina zmniejsza całkowite niedokrwienie poprzez następujące dwa działania:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonywany przez serce. Ponieważ utrzymuje się stała częstość pracy serca, takie odciążenie serca prowadzi do mniejszego zużycia energii przez mięsień sercowy oraz mniejszego zapotrzebowania na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje także rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Konsekwencją rozszerzenia naczyń jest poprawa dopływu tlenu do mięśnia serca u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetala, inaczej: dławica odmienna).

U pacjentów z nadciśnieniem dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, w okresie 24 godzin. Z powodu powolnego początku działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się ostrego niedociśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podawanie amlodypiny raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza też zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i liczbę stosowanych tabletek glicerolu triazotanu.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne efekty metaboliczne albo zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypinę można stosować u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Działanie farmakodynamiczne produktu złożonego

Skojarzenie to umożliwia nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego dzięki wykorzystaniu uzupełniających się mechanizmów działania dwóch substancji czynnych: wybiórcze działanie naczyniowe amlodypiny - antagonisty wapnia (zmniejszenie oporu obwodowego) oraz wybiórcze działanie na serce bisoprololu – beta-adrenolityku (zmniejszenie pojemności minutowej serca).

Dawkowanie i sposób dawkowania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Sobycombi® to jedna tabletką na dobę.

Produkt złożony nie jest odpowiedni do leczenia początkowego.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Sobycombi® należy uzyskać kontrolę stanu pacjenta podając dostosowane dawki obu substancji czynnych jednocześnie. Dawka produktu leczniczego Sobycombi® powinna być ustalona na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie rozpoczęcia leczenia zastępczego.

Jeżeli z jakiegokolwiek powodu (np. nowo zdiagnozowana choroba powiązana, zmiana stanu pacjenta lub interakcja z innymi lekami) konieczna jest zmiana dawki którejkolwiek z substancji czynnych produktu złożonego, należy ponownie zastosować poszczególne jego składniki, aby określić dawkowanie.

Nagłe odstawienie produktu leczniczego nie jest zalecane, ponieważ może prowadzić do ostrego pogorszenia stanu pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności zmiany dawki.

Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania amlodypiny u pacjentów poddawanych dializoterapii.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min) nie należy stosować dawki większej niż 10 mg bisoprololu na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań nad farmakokinetyką amlodypiny w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki większej niż 10 mg bisoprololu na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Sobycombi® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sobycombi® u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sobycombi® należy przyjmować rano. Może on być przyjmowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku. Tabletki należy połknąć, popijając płynem. Tabletek nie należy żuć.

1.3 Technologie opcjonalne

Rozdział prezentuje komparatory dla leku Sobycombi® w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich doboru.

1.3.1 Uzasadnienie doboru komparatorów

Wytyczne oceny technologii medycznych (wersja 2.1⁴⁹) wskazują, że komparatorem dla ocenianej interwencji musi być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Ponadto, zaleca się przeprowadzenie analiz z udziałem innych komparatorów, którymi mogą być technologie:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, konieczne jest przeprowadzenie szeregu analiz, w tym analizy klinicznej, zawierającej opis technologii opcjonalnych, czyli procedur medycznych* możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, które dostępne są na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Należy ponadto wyszczególnić refundowane technologie opcjonalne oraz określić sposób i poziom ich finansowania. Wykonane analizy powinny zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną lub, w przypadku jej braku, z inną technologią opcjonalną.

* **procedura medyczna** (w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych) – postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych; **technologia medyczna** – leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Sobycombi® może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, których ciśnienie tętnicze lub stabilna choroba wieńcowa są odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Sobycombi® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu bisoprololu i amlodypiny w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Sobycombi®. Podobną strategię przyjęła AOTM w Analizie Weryfikacyjnej produktu leczniczego Egiramlon®, która zgodnie z ChPL i opiniami ekspertów, oparta została na podstawowym porównaniu tego leku z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami amlodypiny i rampirilu (substancje aktywne wchodzące w skład leku Egiramlon®).⁵⁰ Zarówno bisoprolol, jak i amlodypina są obecnie refundowane w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (w tym: leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego oraz dławica piersiowa) (Obwieszczenie MZ z dnia 22 października 2014 r.).⁵¹

1.3.2 Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania

1.3.2.1 Bisoprolol*

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Bisoprolol
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	wybiórcze beta-adrenolityki (C07AB07)

Podmioty odpowiedzialne właściwie dla technologii opcjonalnych zarejestrowanych w Polsce†

Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy
Bibloc	Sandoz
Bicardef (5/10)	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej Hasco-Lek
Bidop	Actavis Group
Bilokord	Actavis Group, Delfarma, Inpharm
BisoAuro	Aurobindo Pharma
Bisocard	Icn Polfa Rzeszów
Bisogamma (5/10)	Woerwag Pharma
BisoHexal (5/10)	Sandoz
Bisoprolol -1A Pharma	1a Pharma

* opisy poszczególnych komparatorów powstały w oparciu o Charakterystyki Produktu Leczniczego originatorów dostępne na stronie URPL.

† wg www.bil.aptek.pl; produkty refundowane w Polsce zostały podkreślone.

Bisoprolol Aurobindo	Aurobindo Pharma
Bisoprolol Vitabalans	Vitabalans OY
Bisoprolol VP	Pharmaswiss
Bisopromerck (5/10)	Merck KGAA
<u>Bisoratio (5/10)</u>	123ratio
Borez	Alkaloid-Int
Concor (5/10)	Delfarma Pharmavita, Tramco, Merck KGAA, Blau-Farma Group, An Pharmacy, Forfarm, Inpharm
Concor 10	Pretium Farm
Concor 5	Ichem, Avrentim, Aga Kommerz
Concor Cor (1,25; 2,5; 5)	Delfarma, Forfarm
Concor Cor (1,25; 2,5; 3,75; 5; 7,5; 10)	Merck KGAA
Concor Cor (2,5; 5; 10)	Inpharm
Concor Cor (2,5; 5)	Ichem, Pretium Farm
Concor Cor 2,5	Pharmavita, Avrentim
Corectin (5/10)	Biofarm
<u>Coronal (5/10)</u>	Zentiva
Enilor	Pfizer Europe
<u>Sobycor</u>	Krka
Tisderol	Pfizer Europe

Bisoprolol w chwili obecnej jest refundowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (grupa limitowa: 40.0, Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego). Limit w grupie wyznacza preparat Selmet (EAN: 5909991073541) i limit ten wynosi 3,51 PLN. Odpłatność dla wszystkich preparatów bisoprololu jest ryczałtowa. W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania preparatów bisoprololu (na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 22.10.2014).⁵¹

Tabela 6. Sposób i poziom finansowania preparatów bisoprololu.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015114	11,15	10,53	ryczałt	3,82
Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015015	6,77	5,27	ryczałt	4,7
Coronal 10, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633852	10,55	10,53	ryczałt	3,22
Coronal 5, tabl. powł., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633791	6,74	5,27	ryczałt	4,67
Sobycor, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	5909991097400	6,74	5,27	ryczałt	4,67
Sobycor, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	5909991097448	13,24	10,53	ryczałt	5,91
Sobycor, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909991097523	13,24	10,53	ryczałt	5,91
Sobycor, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	5909991097554	25,47	21,06	ryczałt	10,81

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane

Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze.

Dławica piersiowa.

Mechanizm działania

Bisoprolol jest silnym, wysoce wybiórczym lekiem blokującym receptory beta1-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i właściwości stabilizujących błonę komórkową. Tak jak w przypadku innych beta1-adrenolityków mechanizm działania w nadciśnieniu nie jest jasny, wiadomo jednak, że bisoprolol znacząco zmniejsza stężenie reniny w osoczu.

U pacjentów z dławicą piersiową, blokada receptorów beta1-adrenergicznych powoduje zwolnienie czynności serca i w konsekwencji zmniejszenie zapotrzebowania na tlen. Z tego względu bisoprolol skutecznie eliminuje lub zmniejsza objawy.

Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Zalecane dawkowanie

Dorośli: zazwyczaj stosowana dawka to 10 mg raz na dobę, maksymalna dawka dobowa wynosi 20 mg. U niektórych pacjentów wystarczająca może być dawka 5 mg na dobę. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) lub niewydolnością wątroby dawka nie powinna być większa niż 10 mg raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie jest wymagane dostosowanie dawkowania, choć u niektórych pacjentów wystarczająca może być dawka 5 mg na dobę. Tak jak dla pozostałych pacjentów dorosłych w przypadku zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby może być konieczne dostosowanie dawkowania.

Dzieci: nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania bisoprololu u dzieci, z tego względu nie zaleca się stosowania.

1.3.2.2 Amlodypina

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Amlodypina
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Antagoniści kanału wapniowego, selektywni antagoniści kanału wapniowego głównie z działaniami naczyniowymi (C08CA01)

Podmioty odpowiedzialne właściwie dla technologii opcjonalnych zarejestrowanych w Polsce*

Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy
<u>Adipine</u>	ICN Polfa Rzeszów
<u>Agen (5/10)</u>	Zentiva
<u>Aldan</u>	Polfarmex
<u>Alneta</u>	UAB "VVB"
<u>Amlaxopin</u>	Actavis
Amlodigamma (5/10)	Worwag Pharma
<u>Amlodipine 123ratio</u>	123Ratio
Amlodipine Accord	Accord Healthcare
Amlodipine Arrow (5/10)	Actavis
Amlodipine Aurobindo	Aurobindo Pharma
<u>Amlodipine Bluefish</u>	Bluefish Pharmaceuticals
Amlodipine Vitabalans	Vitabalans
<u>Amlomyl</u>	Generics (UK)
<u>Amlopin (5/10)</u>	Delfarma, Sandoz, Inpharm, Pharmavitae
Amloratio (5/10)	Ratiopharm
<u>Amlozek</u>	Hand-Prod, Adamed, Inpharm,
<u>Apo-Amlo (5/10)</u>	Apotex Europe
<u>Cardilopin</u>	Proterapia
<u>Finamlox</u>	Orion corporation
Lofral (5/10)	Mepha-Investigacao Desenvolvimento e Fabr.Farmaceutica
Normapina (5/10mg)	Medicplast
Normodipine	Gedeon Richter
Norvasc	Pfizer Europe, AN Pharmacy, Forfarm, Avrentim, Inpharm, Tramco, Delfarma, Blau-Farma
<u>Tenox</u>	Krka polska
<u>Vilpin</u>	Teva pharmaceuticals

Amlodypina w chwili obecnej jest refundowana ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (grupa limitowa: 41.0, Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny). Limit w grupie wyznacza preparat Adipine (EAN: 5909990642267) i limit ten wynosi 14,42 PLN. Odpłatność dla wszystkich preparatów amlodypiny wynosi 30% limitu. W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania preparatów amlodypiny (na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 22.10.2014).⁵¹

* wg www.bil.aptek.pl; produkty refundowane w Polsce zostały podkreślone.

Tabela 7. Sposób i poziom finansowania preparatów amlodypiny.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Adipine, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642267	14,42	14,42	30%	4,33
Adipine, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642311	7,78	7,21	30%	2,73
Agen 10, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909991067540	27,48	27,48	30%	8,24
Agen 10, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991099022	16,12	14,42	30%	6,03
Agen 5, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909991067533	14,53	14,42	30%	4,44
Agen 5, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991098926	8,23	7,21	30%	3,18
Aldan, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008635	6,74	6,74	30%	2,02
Aldan, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008734	12,16	12,16	30%	3,65
Alneta, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909991067977	7,78	7,21	30%	2,73
Alneta, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909991068073	14,99	14,42	30%	4,9
Amlaxopin, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990752690	6,93	6,93	30%	2,08
Amlaxopin, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990752720	12,94	12,94	30%	3,88
Amlodipine Aurobindo, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990954254	6,03	6,03	30%	1,81
Amlodipine Aurobindo, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990955008	11,47	11,47	30%	3,44
Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990800469	5,95	5,95	30%	1,79
Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990800551	11,25	11,25	30%	3,38
Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721580	7,21	7,21	30%	2,16
Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721603	13	13	30%	3,9
Amlomyl, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990842476	6,37	6,37	30%	1,91
Amlomyl, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990842698	12,16	12,16	30%	3,65
Amlonor, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642618	7,55	7,21	30%	2,5
Amlonor, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642625	14,54	14,42	30%	4,45
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048977	14,42	14,42	30%	8,3
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997213699	7,78	7,21	30%	4,16
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997218090	27,48	27,48	30%	3,97
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048939	16,12	14,42	30%	5,49
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997213675	14,53	14,42	30%	2,73
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997218113	8,23	7,21	30%	2,45
Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990799718	6,74	6,74	30%	9,42
Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990799817	12,16	12,16	30%	10,45
Apo-Aml0 10, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565993	7,78	7,21	30%	5,47
Apo-Aml0 5, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565986	14,99	14,42	30%	3

Cardilopin, tabl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907311	6,93	6,93	30%	3,09
Cardilopin, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907410	12,94	12,94	30%	2,73
Cardilopin, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907519	6,03	6,03	30%	4,9
Finamlox, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990794430	11,47	11,47	30%	2,16
Finamlox, tabl., 10 mg	30 tabl. (blist.)	5909990794461	5,95	5,95	30%	5,35
Normodipine, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990993017	11,25	11,25	30%	2,73
Normodipine, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990993116	7,21	7,21	30%	4,9
Tenox, tabl., 5 mg	90 tabl.	5909990421824	13	13	30%	7,97
Tenox, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963010	6,37	6,37	30%	3,18
Tenox, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963119	12,16	12,16	30%	5,8
Vilpin, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990621217	7,55	7,21	30%	2,85
Vilpin, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991042912	14,54	14,42	30%	4,9

Postać farmaceutyczna

Tabletki.

Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze.
- Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.
- Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetal).

Mechanizm działania

Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezbłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego, i komórek błony mięśniowej naczyń.

Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczowego na mięśnie gładkie naczyń.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i choroby niedokrwiennej serca, dawka początkowa wynosi zwykle 5 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od efektu klinicznego.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym Norvasc stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. U pacjentów z dławicą piersiową Norvasc może być stosowany w monoterapii lub w połączeniu z innymi produktami leczniczymi przeciw dławicy piersiowej u pacjentów z dławicą oporną na azotany i (lub) odpowiednie dawki leków blokujących receptory beta.

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, leków blokujących receptory beta-adrenergiczne oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny nie wymaga modyfikowania dawki produktu Norvasc.

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się normalny schemat dawkowania, jednak podczas zwiększania dawki należy zachować ostrożność. Schemat dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie został ustalony, dlatego dostosowując dawkę amlodypiny należy zachować ostrożność, dawka początkowa powinna być możliwie najmniejsza spośród wszystkich dostępnych. Zmiany stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze stopniem uszkodzenia nerek, dlatego zaleca się normalny schemat dawkowania.

Sposób podawania

Tabletki do podawania doustnego.

1.4 Oceniane punkty końcowe

W niniejszej analizie oceniano punkty końcowe z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii.

SKUTECZNOŚĆ

W zakresie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego,
- średnia zmiana ciśnienia skurczowego,
- odpowiedź na leczenie w postaci odsetka pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – we wskazaniu nadciśnienie tętnicze
- odpowiedź na leczenie w postaci czasu do wystąpienia dławicy – we wskazaniu stabilna choroba wieńcowa

BEZPIECZEŃSTWO

W zakresie bezpieczeństwa oceniano takie punkty końcowe, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym,
- zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim,
- zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim,
- zgon.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu leczniczego Sobycombi® (bisoprolol + amlodypina bezylanu) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym lub stabilną chorobą wieńcową, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym Sobycombi®.*
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> Sobycombi® (bisoprolol + amlodypina)†
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami bisoprololu i amlodypiny‡
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiedź na leczenie jakość życia <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym, zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim, zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim, zgon.

* Ze względu na brak danych dla tak zdefiniowanej populacji, analizę przeprowadzono dla populacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym – patrz rozdział 4. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że wg ChPL *Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sobycombi u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.*

† Ze względu na brak danych dla tak zdefiniowanej interwencji, analizę przeprowadzono dla interwencji zdefiniowanej jako leczenia skojarzonego bisoprololem i amlodypiną w pojedynczej tabletkie – patrz rozdział 4.

‡ Ze względu na brak danych dla tak zdefiniowanego komparatora, analizę przeprowadzono dla komparatorów zdefiniowanych jako amlodypina lub bisoprolol w monoterapii – patrz rozdział 4.

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Opracowania pierwotne

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Medline,
 - EMBASE,
 - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination,
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data przeszukiwania baz danych to 12.11.2014. Strategię przeszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w aneksie 1.

Opracowania wtórne

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), rekomendacji, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) (strategia zamieszczona w aneksie 1)

- Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews*) (strategia zamieszczona w aneksie 1),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
 - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
 - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
 - DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
 - FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
 - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
 - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*.

Data przeszukiwania baz danych to 12.11.2014. Strategię przeszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w aneksie 1.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D., T.M.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim i polskim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym lub stabilną chorobą wieńcową.
- Badana interwencja:
 - preparat złożony bisoprolol + amlodypina w dawkach:
 - 5/5 mg,
 - 5/10 mg,
 - 10/5 mg,
 - 10/10 mg.
- Komparatory:
 - terapia skojarzona oddzielnymi preparatami bisoprololu i amlodypiny.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - W zakresie skuteczności:
 - średnia zmiana ciśnienia skurczowego,
 - średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego,
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia lub czas do wystąpienia dławicy).
 - W zakresie bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane ogółem,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
 - zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym,
 - zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim,
 - zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim,
 - zgony.
- Metodyka badania:
 - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne z randomizacją.

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- Dawki składowych preparatu złożonego lub komparatora niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego.
- Badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny albo w postaci wyników opublikowanych jedynie na stronie clinicaltrials.gov).
- Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją.
- Badania niekontrolowane.

- Badania na zdrowych ochotnikach.

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.D.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (T.M.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad, a także pod względem ryzyka popełnienia błędu systematycznego zgodnie z kryteriami Cochrane. Prace oceniano także pod kątem:

- liczebności badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z podanymi przyczynami.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (M.D. i T.M.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.2 Strategia analizy badań

3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$; $p < 0,1$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD – *mean difference*, pojedyncze badanie) bądź średniej ważonej różnicy (WMD – *weighted mean difference*,

jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza Excel 2010.

3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki przedstawiono w formie ilorazu ryzyka (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza Excel 2010.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Opracowania pierwotne

W toku przeszukiwań baz danych 1059 tytułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. W związku z faktem, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących preparat złożony z terapią skojarzoną, a także w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, wzorując się na analizie weryfikacyjnej AOTM dotyczącej leku Egiramlon,⁵⁰ przeprowadzono ponowne przeszukiwanie baz danych szukając prac porównujących skuteczność preparatu Sobycombi® z amlodypiną lub bisoprololem w monoterapii. Po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 3 teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 1 opracowanie pierwotne, które dotyczyły 1 kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją. Dodatkowo do analizy włączono dwie publikacje opisujące 1 badanie kliniczne z randomizacją i 1 badanie obserwacyjne* uzyskane w wyniku przeszukiwania wyszukiwarki internetowej i referencji odnalezionych doniesień. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego bisoprolol + amlodypina włączono:

- stabilna choroba wieńcowa:
 - 1 pracę dotyczącą randomizowanego badania klinicznego porównującego **terapię skojarzoną** z bisoprololem;
- pierwotne nadciśnienie tętnicze:
 - 1 pracę dotyczącą badania obserwacyjnego z zastosowaniem **preparatu złożonego**;
 - 1 pracę dotyczącą randomizowanego badania klinicznego porównującego **preparat złożony** z bisoprololem i z amlodypiną w monoterapii.

Opracowania wtórne

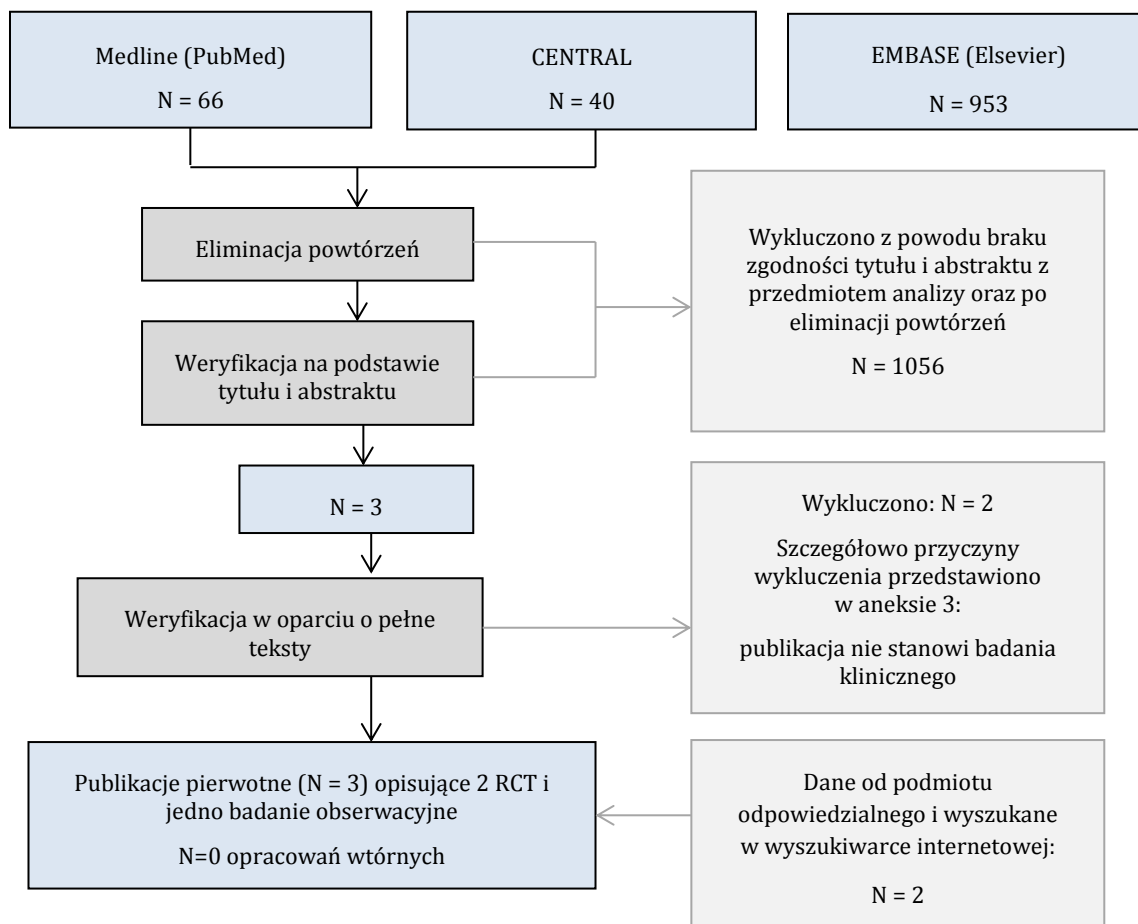
W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej porównania preparatu złożonego bisoprolol + amlodypina i terapii amlodypiną i bisoprololem dawkowanymi oddzielnie w leczeniu nadciśnienia pierwotnego lub stabilnej choroby niedokrwiennej o charakterze systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

* ze względu na małą liczbę publikacji, zdecydowano się włączyć badanie obserwacyjne w celu uzupełnienia dowodów.

Na stronie ClinicalTrials.gov nie odnaleziono żadnego badania randomizowanego, dla którego opublikowano by wyniki.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania i wyłączenia z niego przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

Rysunek 4. Selekcja prac włączonych do opracowania.



4.2 Opracowania wtórne

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy, która miałaby charakter przeglądu systematycznego, dotyczącej porównania preparatu złożonego bisoprolol + amlodypina z amlodypiną i bisoprololem dawkowanymi oddzielnie w leczeniu nadciśnienia pierwotnego lub stabilnej choroby wieńcowej.

Zidentyfikowano natomiast jeden przegląd systematyczny Cochrane dotyczący terapii skojarzonej dla beta-blokerów i antagonistów wapnia – Chen 2010.⁵²

Data odcięcia wyszukiwania w przeglądzie Chen 2010 to sierpień 2009. Do przeglądu włączano tylko badania randomizowane podwójnie zaślepienie z grupami równoległymi. Odnaleziono 20 RCT spełniających kryteria selekcji, z czego 5 dotyczyło połączenia beta-blokerów z antagonistami wapnia, natomiast pozostałe dotyczyły połączenia beta-blokera z diuretykiem. Zgodnie z wynikami, zastosowanie beta-blokerów w terapii skojarzonej wiąże się ze zmniejszeniem ciśnienia krwi względem monoterapii. Autorzy porównali również wpływ leku, do którego był dołączany beta-bloker na skuteczność terapii skojarzonej. Wyniki wskazują, że połączenie beta-blokera z antagonistami wapnia (gdy stosowano mniejsze dawki beta-blokera, tj. 0,25 do 0,5 dawki zalecanej) powodowało większe obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu z połączeniem z diuretykami. Przy większych dawkach beta-blokera obserwowany efekt obniżenia ciśnienia krwi był zbliżony między terapią skojarzoną z antagonistą wapnia a terapią skojarzoną z diuretykiem.

4.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego – skala Jadad

W niniejszym rozdziale przytoczono ocenę metodyki badań pierwotnych włączonych do analizy w zakresie ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Oceny badań włączonych do opracowania dokonano na podstawie pracy: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Skala Jadad ma zastosowanie wyłącznie do randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (RCT), stąd nie oceniono za jej pomocą badania obserwacyjnego Rana 2008.

Podsumowując, oba włączone do przeglądu randomizowane badania kliniczne miały umiarkowane ryzyko błędu systematycznego – jedno badanie uzyskało 3 punkty w skali Jadad, natomiast drugie badanie – 2 punkty w skali Jadad.

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Jadad.

Badanie	Randomizacja	Opis metody zaślepienia	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Shirure 2012	1	1	0	0	1	3
Ferguson 2000	1	0	0	0	1	2

5 Analiza wyników badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego zawierającego amlodypinę oraz bisoprolol w porównaniu do następujących opcji terapeutycznych:

- monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny,
- monoterapii z wykorzystaniem bisoprololu.

5.1 Skuteczność

W poniższych rozdziałach przedstawiono skuteczność leczenia amlodypiną i bisoprololem zarówno w postaci preparatu złożonego (badania Shirure 2012 i Rana 2008 we wskazaniu: pierwotne nadciśnienie tętnicze), jak i leczenia skojarzonego (badanie Ferguson 2000 we wskazaniu: stabilna dławica piersiowa).

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie:
 - kontrola ciśnienia krwi (we wskazaniu: pierwotne nadciśnienie tętnicze);
 - czas trwania wysiłku do wystąpienia objawów dławicy (we wskazaniu: stabilna dławica piersiowa);
- zmiana skurczowego ciśnienia krwi;
- zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi.

5.1.1 Odpowiedź na leczenie w postaci kontroli ciśnienia krwi

W randomizowanym badaniu klinicznym Shirure 2012 porównującym leczenie preparatem złożonym zawierającym bisoprolol i amlodypinę odpowiednio z amlodypiną i bisoprololem w monoterapii, 95% pacjentów z grupy przyjmujących leczenie skojarzone miało właściwą kontrolę ciśnienia krwi i tylko 5% wymagało po 2 tygodniach leczenia dodania 3 leku, enalaprilu, w celu kontroli ciśnienia krwi. W grupie amlodypiny po 2 tygodniach terapii 80% pacjentów wymagało dodania bisoprololu w celu kontroli ciśnienia krwi, natomiast w grupie bisoprololu – 90% wymagało dodania amlodypiny.

Różnica pomiędzy grupami, zarówno w przypadku porównania leczenia skojarzonego z monoterapią amlodypiną, jak i bisoprololem, była istotnie statystycznie na korzyść leczenia skojarzonego – patrz tabela poniżej.

Tabela 9. Odpowiedź na leczenie w postaci kontroli ciśnienia krwi – bisoprolol + amlodypina vs bisoprolol i vs amlodypina – badanie Shirure 2012.

Badanie	Bisoprolol 5 mg OD + amlodypina 5 mg OD			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
vs amlodypina 5 mg OD									
██████████	██	██	██	█	██	██	██████	████	██████
██████████									
██████████	██	██	██	█	██	██	██████	████	██████

‡ odsetek pacjentów dla grup z monoterapią to pacjenci bez konieczności dołączenia drugiego leku, ze względu na niewystarczającą kontrolę ciśnienia pozostali pacjenci przeszli na terapię skojarzoną.

W obserwacyjnym badaniu Rana 2008 odpowiedź na leczenie w postaci kontroli ciśnienia krwi pod koniec 4. tygodnia terapii osiągnęło 82,5% pacjentów – patrz tabela poniżej.

Tabela 10. Odpowiedź na leczenie w postaci kontroli ciśnienia krwi – bisoprolol + amlodypina – badanie obserwacyjne Rana 2008.

Badanie	Bisoprolol 5 mg OD + amlodypina 5 mg OD		
	n	N	%
██████████	██	██	██

* odpowiedź na leczenie oznaczała osiągnięcie ciśnienia <140/90 mmHg.

5.1.2 Czas trwania wysiłku do wystąpienia objawów dławicy

W badaniu Ferguson 2000, w opinii autorów publikacji nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami pod względem czasu trwania wysiłku do wystąpienia objawów dławicy ($p=0,37$), jednak sposób prezentacji danych uniemożliwił przeprowadzenie własnej analizy statystycznej – patrz poniższa tabela.

Tabela 11. Czas trwania wysiłku do wystąpienia objawów dławicy (min) – bisoprolol + amlodypina vs bisoprolol – badanie Ferguson 2000.

Badanie	Interwencja	Wyjściowo		Na koniec badania (4 tygodnie)		
		Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia różnica (95% CI) względem komparatora
Ferguson 2000 [‡]	Bisoprolol 10 mg OD			■	■	■
	Bisoprolol 10 mg OD + amlodypina 5 mg OD	■	■	■	■	■

[‡] średnia w publikacji została podana jako *Least Square Mean*; * wartość różnicy przyjęto za raportowaną w publikacji; p=0,37.

5.1.3 Zmiana ciśnienia krwi

W randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym terapii nadciśnienia tętniczego Shirure 2012 grupa otrzymująca leczenie preparatem złożonym miała prowadzone leczenie bez zmian przez 4 tygodnie. W przypadku obu grup monoterapii – otrzymujących amlodypinę i otrzymujących bisoprolol po 2 tygodniach oceniano skuteczność terapii i gdy u pacjenta nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego za pomocą monoterapii, dodawano drugi lek – w przypadku pacjentów stosujących między 0 a 2 tygodniem amlodypinę dodano bisoprolol, natomiast w przypadku pacjentów stosujących początkowo bisoprolol, dodano amlodypinę. Dotyczy to 16 (80%) pacjentów pierwotnie otrzymujących monoterapię amlodypiną i 18 (90%) pacjentów otrzymujących monoterapię bisoprololem. W związku z powyższym projektem badania, pomiędzy 2 i 4 tygodniem komparatorem dla leczenia preparatem złożonym amlodypiny + bisoprololu jest leczenie skojarzone tymi dwoma substancjami, jednak przeprowadzenie porównania między grupami jest niemożliwe z następujących względów:

- porównanie wartości pomiędzy 0 i 4 tygodniem dla wszystkich grup byłoby obarczone błędem ze względu na to, że wówczas w momencie pomiaru pacjenci z grupy preparatu złożonego byłoby leczeni przez 4 tygodnie terapią dwulekową, natomiast pacjenci z grup początkowo otrzymujących monoterapię mieliby za sobą dopiero 2 tygodnie leczenia dwoma lekami;
- porównanie wartości pomiędzy 2 i 4 tygodniem dla wszystkich grup skutkowałoby błędem wynikającym z faktu, że pacjenci otrzymujący terapię złożoną wyjściowo (tj. w 2 tygodniu trwania badania) mieliby znacznie bardziej obniżone ciśnienie krwi niż pacjenci stosujący dotąd monoterapię; w takiej sytuacji w grupie leczenia preparatem złożonym dalszy spadek wartości ciśnienia tętniczego byłby mniejszy niż w przypadku pacjentów, u których dopiero co dodano drugi lek, co nie przekładałoby się na realne obniżanie ciśnienia przez porównywane interwencje;

- porównanie pierwszych 2 tygodni leczenia preparatem złożonym z okresem pomiędzy 2 i 4 tygodniem w przypadku pozostałych grup jest niemożliwe ze względu na różne okresy badania oraz fakt, że pacjenci z grup leczenia skojarzonego przyjmowali wcześniej monoterapię.

5.1.3.1 Zmiana skurczowego ciśnienia krwi

Sposób prezentacji danych dotyczących wartości skurczowego ciśnienia krwi uniemożliwia przeprowadzenie statystyki porównawczej.

W badaniu Shirure 2012 dotyczącym terapii preparatem złożonym pierwotnego nadciśnienia tętniczego przedstawiono średnią różnicę wartości ciśnienia skurczowego pomiędzy grupami wyjściowo, po 2 tygodniach leczenia i po 4 tygodniach leczenia (analiza po 4 tygodniach – porównanie terapii preparatem złożonym z leczeniem terapią skojarzoną ze względu na dodanie drugiego leku w grupach pierwotnie otrzymujących monoterapię). Wyjściowy poziom ciśnienia był porównywalny pomiędzy trzema analizowanymi grupami. Jedynie w przypadku pomiarów w 2 tygodniu różnica była istotna statystycznie na korzyść leczenia skojarzonego w porównaniu do monoterapii – zarówno amlodypiną, jak i bisoprololem, co jest zrozumiałe ze względu na fakt, iż połączenie dwóch leków lepiej kontroluje ciśnienie niż monoterapia. W przypadku pomiaru po 4 tygodniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, co wskazuje na porównywalną skuteczność amlodypiny i bisoprololu podawanych jako preparat złożony i jako leczenie skojarzone.

W obserwacyjnym badaniu Rana 2008 wykazano stopniowy spadek średnich wartości ciśnienia skurczowego w kolejnych pomiarach odpowiednio w 2 i 4 tygodniu. Ogółem, w 4 tygodniu odnotowano średni spadek o 37,6 mm Hg (29,8 mm Hg po pierwszych 2 tygodniach i 7,8 mmHg między 2 a 4 tygodniem).

W badaniu Ferguson 2000 dotyczącym leczenia stabilnej dławicy piersiowej za pomocą leczenia skojarzonego w porównaniu do monoterapii bisoprololem wykazano, że dodanie do bisoprololu amlodypiny skutkuje zmniejszeniem poziomu ciśnienia skurczowego krwi mierzonego na siedząco przed wysiłkiem fizycznym.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zmiana skurczowego ciśnienia krwi.

Badanie	Interwencja	Wyjściowo			Po 2 tygodniach			Po 4 tygodniach		
		Średnia	SD	MD (95%CI) względem komparatora	Średnia	SD	MD (95%CI) względem komparatora	Średnia	SD	MD (95%CI) względem komparatora
Pierwotne nadciśnienie tętnicze – terapia preparatem złożonym										
Shirure 2012*	Bisoprolol 5 mg OD + amlodypina 5 mg OD (n=20)	■	■		■	■		■	■	
	Amlodypina 5 mg OD (n=20/16 ^{&})	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Bisoprolol 5 mg OD (n=20/18 ^{&})	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rana 2008 [†]	Bisoprolol 5 mg OD + amlodypina 5 mg OD (n=749)	■	■		■	■		■	■	
Stabilna dławica piersiowa – terapia skojarzona										
Ferguson 2000 [‡]	Bisoprolol 10 mg OD							■	■	
	Bisoprolol 10 mg OD + amlodypina 5 mg OD							■	■	■

* po 2 tygodniach ze względu na niedostateczne obniżenie ciśnienia krwi monoterapię uzupełniono o drugi lek stosowany w badaniu; drugi lek zastosowano u 80% pacjentów w grupie amlodypiny i 90% pacjentów w grupie bisoprololu; [&] wyjściowo i po 2 tygodniach wartość średniej różnicy wyliczono dla populacji liczącej po 20 pacjentów w każdej grupie; po 4 tygodniach średnią różnicę obliczono dla populacji 20, 16 i 18 pacjentów, odpowiednio w grupie bisoprololu + amlodypiny, grupy początkowej monoterapii amlodypiną i grupy początkowej monoterapii bisoprololem ze względu na informację zawartą w publikacji dotyczącą tego, że do etapu leczenia pomiędzy 2 i 4 tygodniem włączono tylko tych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie monoterapią i u których dodano drugi lek; [†] stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze ciśnienie krwi po 4 tygodniach względem ciśnienia przed rozpoczęciem badania; [‡] średnia w publikacji została podana jako *Least Square Mean*, zamiast SD podano wartość SE (błąd standardowego), brak informacji o wielkości poszczególnych grup uniemożliwia oszacowanie SD; wartość różnicy przyjęto za wartość raportowaną w publikacji.

5.1.3.2 Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi

Sposób prezentacji danych dotyczących wartości skurczowego ciśnienia krwi uniemożliwia przeprowadzenie statystyki porównawczej.

W badaniu Shirure 2012 dotyczącym terapii preparatem złożonym pierwotnego nadciśnienia tętniczego przedstawiono średnią różnicę wartości ciśnienia rozkurczowego pomiędzy grupami wyjściowo, po 2 tygodniach leczenia i po 4 tygodniach leczenia (analiza po 4 tygodniach – porównanie terapii preparatem złożonym z leczeniem terapią skojarzoną ze względu na dodanie drugiego leku w grupach pierwotnie otrzymujących monoterapię). Wyjściowy poziom ciśnienia był porównywalny pomiędzy trzema analizowanymi grupami. W przypadku pomiarów w 2 tygodniu różnica była istotna statystycznie na korzyść leczenia skojarzonego w porównaniu do monoterapii – zarówno amlodypiną, jak i bisoprololem, co jest zrozumiałe ze względu na fakt, iż połączenie dwóch leków lepiej kontroluje ciśnienie niż monoterapia jednym z leków. W przypadku pomiaru po 4 tygodniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, co wskazuje na porównywalną skuteczność amlodypiny i bisoprololu podawanych jako preparat złożony i jako leczenie skojarzone.

W badaniu obserwacyjnym Rana 2008 wykazano stopniowy spadek średnich wartości ciśnienia rozkurczowego w kolejnych pomiarach, odpowiednio w 2 i 4 tygodniu. Po 2 tygodniach odnotowano spadek o 15,9 mm Hg, a po kolejnych 2 tygodniach – o 4,6 mm Hg. Ogółem w 4 tygodniu odnotowano spadek wartości ciśnienia rozkurczowego o 20,5 mm Hg w stosunku do wartości wyjściowych.

W badaniu Ferguson 2000 dotyczącym leczenia stabilnej dławicy piersiowej za pomocą leczenia skojarzonego w porównaniu do monoterapii bisoprololem wykazano, że dodanie do bisoprololu amlodypiny skutkuje istotnym statystycznie zmniejszeniem poziomu ciśnienia rozkurczowego krwi w porównaniu do bisoprololu w monoterapii.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi.

Badanie	Interwencja	Wyjściowo			Po 2 tygodniach			Po 4 tygodniach		
		Średnia	SD	MD (95%CI) względem komparatora	Średnia	SD	MD (95%CI) względem komparatora	Średnia	SD	MD (95%CI) względem komparatora
Pierwotne nadciśnienie tętnicze – terapia preparatem złożonym										
Shirure 2012*	Bisoprolol 5 mg OD + amlodypina 5 mg OD (n=20)	■	■		■	■		■	■	
	Amlodypina 5 mg OD (n=20/16&)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Bisoprolol 5 mg OD (n=20/18&)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rana 2008†	Bisoprolol 5 mg OD + amlodypina 5 mg OD (n=749)	■	■		■	■		■	■	
Stabilna dławica piersiowa – terapia skojarzona										
Ferguson 2000‡	Bisoprolol 10 mg OD							■	■	
	Bisoprolol 10 mg OD + amlodypina 5 mg OD							■	■	■

* po 2 tygodniach ze względu na niedostateczne obniżenie ciśnienia krwi monoterapię uzupełniono o drugi lek stosowany w badaniu; drugi lek zastosowano u 80% pacjentów w grupie amlodypiny i 90% pacjentów w grupie bisoprololu; & wyjściowo i po 2 tygodniach wartość średniej różnicy wyliczono dla populacji liczącej po 20 pacjentów w każdej grupie; po 4 tygodniach średnią różnicę obliczono dla populacji 20, 16 i 18 pacjentów, odpowiednio w grupie bisoprololu + amlodypiny, grupy początkowej monoterapii amlodypiną i grupy początkowej monoterapii bisoprololem ze względu na informację zawartą w publikacji dotyczącą tego, że do etapu leczenia pomiędzy 2 i 4 tygodniem włączono tylko tych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie monoterapią i u których dodano drugi lek; † stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze ciśnienie krwi po 4 tygodniach względem ciśnienia przed rozpoczęciem badania; ‡ średnia w publikacji została podana jako *Least Square Mean*, zamiast SD podano wartość SE (błędu standardowego), brak informacji o wielkości poszczególnych grup uniemożliwia oszacowanie SD; wartość różnicy przyjęto za raportowaną w publikacji.

5.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia zostało ocenione we wszystkich badaniach RCT i badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej – Rana 2008.

W publikacji Shirure 2012 zamieszczono informację o braku zarejestrowania działań niepożądanych stosowanych leków.

W badaniu Ferguson 2000 stwierdzono podobne prawdopodobieństwo wystąpienia zgłoszenia zdarzenia niepożądanego w grupie leczonej bisoprololem (39%*) oraz terapią skojarzoną bisoprololem z amlodypiną (37%*). Większość raportowanych działań niepożądanych była o nasileniu łagodnym do umiarkowanego – patrz tabela poniżej.

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane w badaniu Ferguson 2000: terapia skojarzona.

Zdarzenie*	Bisoprolol + amlodypina			Bisoprolol			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
Ból głowy	█	█	█	█	█	█	█	█
Zmęczenie	█	█	█	█	█	█	█	█
Zawroty głowy	█	█	█	█	█	█	█	█
Senność	█	█	█	█	█	█	█	█
Duszność	█	█	█	█	█	█	█	█
Obrzęk	█	█	█	█	█	█	█	█
Dławica	█	█	█	█	█	█	█	█
WSZYSTKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE	█	█	█	█	█	█	█	█
POWAŻNE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE	█	█	█	█	█	█	█	█

* zdarzenia niepożądane raportowane przez 10 lub więcej pacjentów.

W analizowanych grupach odnotowano 6 poważnych zdarzeń niepożądanych, z czego jedno nie było związane z zastosowanym leczeniem (nowotwór jelita grubego). Zestawienie poważnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

* odsetki pochodzą z tekstu publikacji Ferguson 2000.

Tabela 15. Poważne zdarzenia niepożądane w badaniu Ferguson 2000: terapia skojarzona.

Grupa	Zdarzenie	Związek z leczeniem
Bisoprolol	Ból w klatce piersiowej	Prawdopodobny
	Ból w klatce piersiowej podmostkowy	Możliwy
	Nowotwór jelita grubego	Niemożliwy
	Częstoskurcz nadkomorowy	Odległy
Bisoprolol + amlodypina	Dławica	Możliwy
	Dławica	Zdecydowany

Ogółem, w opinii autorów badania obie terapie były dobrze tolerowane i żadne z poważnych zdarzeń niepożądanych nie dawało powodów do niepokoju.

W badaniu Rana 2008 (preparat złożony) oceniono częstość występowania działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszane były następujące zdarzenia niepożądane.

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane w badaniu Rana 2008: preparat złożony.

Zdarzenie	Bisoprolol + amlodypina		
	n	N	%
Obrzęki kończyn	■	■	■
Ból głowy	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■
Skurcze nóg	■	■	■
Suchość w ustach	■	■	■

Zgodnie z informacją zawartą w publikacji, 90% pacjentów badania Rana 2008 określało tolerancję na dobrą lub znakomitą. Wszystkie występujące zdarzenia niepożądane miały łagodne nasilenie i nie wymagały hospitalizacji lub leczenia.

W badaniach Shirure 2012, Rana 2008 i Ferguson 2000 nie raportowano przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu leczniczego Sobycombi® (bisoprolol + amlodypina bezylanu) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego lub stabilnej choroby wieńcowej w porównaniu do terapii skojarzonej tymi samymi lekami podawanymi oddzielnie.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.2.7. Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących preparat złożony z terapią skojarzoną, oraz wobec braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, wzorując się na analizie weryfikacyjnej AOTM dotyczącej leku Egiramlon,⁵⁰ w analizie przedstawiono wyniki porównania preparatu skojarzonego amlodypiny i bisoprololu z monoterapią amlodypiną lub bisoprololem.

Do dnia 13.11.2014 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego bisoprolol + amlodypina 3 opracowania pierwotne, które dotyczyły 2 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją i 1 badania obserwacyjnego. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego bisoprolol + amlodypina włączono:

- stabilna choroba wieńcowa:
 - 1 pracę dotyczącą randomizowanego badania klinicznego porównującego **terapię skojarzoną** z bisoprololem;
- pierwotne nadciśnienie tętnicze:
 - 1 pracę dotyczącą badania obserwacyjnego z zastosowaniem **preparatu złożonego**;
 - 1 pracę dotyczącą randomizowanego badania klinicznego porównującego **preparat złożony** z bisoprololem i z amlodypiną w monoterapii.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach włączonych do analizy było umiarkowane – jedno badania otrzymało 3 punkty, a drugie 2 punkty w pięciopunktowej skali Jadad.

W zakresie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie (w postaci odsetka pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – we wskazaniu nadciśnienie tętnicze; w postaci czasu do wystąpienia dławicy – we wskazaniu stabilna choroba wieńcowa),
- zmiana ciśnienia rozkurczowego,

- o badanie obserwacyjne Rana 2008 – stopniowy spadek poziomu ciśnienia tętniczego w czasie trwania badania, łącznie o:

[REDACTED]

[REDACTED]

- o badanie Ferguson 2000 – dodanie do bisoprololu amlodypiny skutkuje w opinii autorów publikacji istotnym statystycznie zmniejszeniem poziomu ciśnienia, zarówno skurczowego (SBP), jak i rozkurczowego (DBP) w porównaniu do monoterapii bisoprololem:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pod względem bezpieczeństwa i tolerancji leczenia, wskutek analizy uzyskano następujące wyniki:

- w badaniu Shirure 2012 nie zarejestrowano zdarzeń niepożądanych w żadnej z grup;
- w badaniu obserwacyjnym Rana 2008 90% pacjentów określało tolerancję leku złożonego jako dobrą lub znakomitą, a wszystkie odnotowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny;
- w badaniu Ferguson 2000 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami pod względem zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych i poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Spośród włączonych do analizy badań, najbliższe założonym kryteriom włączenia jest badanie Shirure 2012, w którym w okresie pomiędzy 2 i 4 tygodniem w grupach monoterapii dodano drugi lek u pacjentów, u których nie uzyskano właściwej kontroli ciśnienia krwi (80 i 90% pacjentów z grupy odpowiednio amlodypiny i bisoprololu). Skutkowało to tym, iż przez ten okres komparatorem dla grupy leczenia preparatem złożonym amlodypina + bisoprolol były dwie grupy leczenia skojarzonego amlodypiną i bisoprololem stosowanymi osobno. Sposób prezentacji danych, a także konstrukcja badania uniemożliwia przeprowadzenie szczegółowej analizy porównawczej, jednak brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w 4 tygodniu pod względem wartości ciśnienia tętniczego pozwala wnioskować, że leczenie preparatem złożonym ma porównywalną skuteczność jak leczenie skojarzone za pomocą tych samych substancji podawanych oddzielnie. Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami pod względem wartości ciśnienia tętniczego w 2 tygodniu na korzyść leczenia preparatem złożonym w stosunku do obu grup monoterapii wskazuje natomiast, że leczenie łączne bisoprololem i amlodypiną jest istotnie skuteczniejsze od stosowania wyłącznie amlodypiny lub wyłącznie bisoprololu.

Za stosowaniem preparatu złożonego przemawia fakt, iż stosowanie jednej tabletki zamiast dwóch zwiększa zastosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (ang.

compliance), a także wytrwałość terapeutyczną, na co wskazują również eksperci kliniczni. W ich opinii preparaty złożone są istotnym elementem leczenia nadciśnienia tętniczego (również współwystępującego ze stabilną chorobą wieńcową) i stanowią podstawową opcję terapeutyczną w nadciśnieniu tętniczym 2 stopnia.

W kontekście przewagi terapii lekami złożonymi w porównaniu do terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami w leczeniu nadciśnienia tętniczego, warto również zwrócić uwagę na wyniki przeglądu systematycznego Gupta 2010.⁵³ Autorzy tego przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie prac (przeszukiwano bazy PubMed, Cochrane, Web of Science), w których oceniano efektywność kliniczną preparatów złożonych w porównaniu z terapią skojarzoną tymi samymi lekami podawanymi oddzielnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W przeglądzie uwzględniono 15 badań, w tym: 5 badań randomizowanych (1 badanie w układzie równoległym (ang. *parallel study*), 4 badania w układzie naprzemiennym (ang. *cross-over study*)), 4 badania nierandomizowane oraz 6 badań retrospektywnych kohortowych. Mimo że żadna z włączonych prac nie dotyczyła oceny wnioskowanego preparatu złożonego bisoprolol + amlodypiny to należy zwrócić uwagę na fakt, że na podstawie wyników metaanalizy stwierdzono wyższą skuteczność preparatów złożonych w porównaniu do terapii skojarzonej lekami podawanymi oddzielnie pod względem takich punktów końcowych jak:

- stosowanie się do zaleceń lekarza;
- stosowanie się do zaleceń lekarza lub wytrwałość w terapii.

Dodatkowo analiza wykazała nieistotną statystycznie, ale numerycznie wyraźną przewagę preparatów złożonych w zakresie redukcji lub normalizacji ciśnienia tętniczego a także niższe ryzyko wytypowania działań niepożądanych (patrz tabela poniżej).

Tabela 17. Wyniki przeglądu Gupta i wsp.

Parametr	Liczba uwzględnionych badań	OR(95% CI)	MD (95% CI)	Wartość p
stosowanie się do zaleceń lekarza	5	1,21 (1,03; 1,43)	-	<0,05
wytrwałość w terapii	3	1,54 (0,95; 2,49)	-	>0,05
stosowanie się do zaleceń lekarza lub wytrwałość w terapii	6	1,29 (1,11; 1,50)	-	<0,05
redukcja SBP*	9	-	-4,1 (-9,8; 1,5)	0,15
redukcja DBP**	9	-	-3,1 (-7,1; 0,9)	0,13
normalizacja ciśnienia krwi	3	1,3 (0,98; 1,71)	-	0,07
zdarzenia niepożądane	5	0,80 (0,58; 1,11)	-	0,24

* SDP - skurczowe ciśnienie krwi; ** DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi.

6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego preparatu złożonego z terapią skojarzoną tymi samymi lekami podawanymi oddzielnie i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównań względem monoterapii prowadzonych z wykorzystaniem leków składowych preparatu złożonego,
- w przypadku jednego randomizowanego badania klinicznego – Shirure 2012 ostatnie dwa badania stanowią porównanie terapii lekiem złożonym z leczeniem skojarzonym oddzielnymi preparatami, jednak sposób prezentacji danych uniemożliwia analizę porównawczą,
- niewielką liczbę badań włączonych do analizy i co z tym związane, umiarkowaną liczbę pacjentów – zidentyfikowano 2 badania dotyczące preparatu złożonego bisoprolol + amlodypina w analizowanym wskazaniu oraz jedno badanie dotyczące podawania leczenia skojarzonego w postaci oddzielnych preparatów, przeprowadzone na relatywnie mało licznych populacjach,
- fakt, iż jedno z włączonych do analizy badań jest badaniem obserwacyjnym – bez grupy kontrolnej, co obniża wiarygodność płynących z niego dowodów i uniemożliwia przeprowadzenie analizy porównawczej,
- brak opracowań wtórnych dotyczących porównania preparatu złożonego bisoprolol + amlodypina i terapii amlodypiną i bisoprololem dawkowanymi oddzielnie w niniejszym wskazaniu – brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami,
- umiarkowaną jakość badań randomizowanych, wynikająca m.in. z braku podwójnego zaślepienia oraz brak możliwości przeprowadzenia oceny w skali Jadad w przypadku trzeciego uwzględnionego badania (badanie obserwacyjne);
- ubogie raportowanie bezpieczeństwa terapii w odnalezionych publikacjach.

6.3 Wyniki innych analiz

Nie zidentyfikowano innych analiz wtórnych dotyczących porównania preparatu złożonego bisoprolol + amlodypina i terapii amlodypiną i bisoprololem dawkowanymi oddzielnie w leczeniu nadciśnienia pierwotnego lub stabilnej choroby wieńcowej.

6.4 Siła dowodów

Ze względu na brak zidentyfikowanych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy tj. brak badań porównujących terapię lekiem złożonym

amlodypina + bisoprolol vs terapia skojarzona amlodypina i bisoprolol w oddzielnych tabletkach, nie można bezpośrednio oceniać siły dowodów zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa terapii lekiem złożonym.

Ocenę siły dowodów oparto na zidentyfikowanych badaniach oceniających skuteczność terapii lekiem złożonym (amlodypina + bisoprolol) na tle monoterapii bisoprololem lub amlodypiną oraz jednego badania obserwacyjnego dotyczącego oceny terapii złożonej bez grupy kontrolnej.

Do analizy włączono 2 badania randomizowane, charakteryzujące się umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego ocenionym wg kryteriów Jadad. Ponadto do analizy włączono 1 badanie obserwacyjne. Było to podyktowane chęcią uzupełnienia dość ograniczonej ilości danych. Sens włączenia wspomnianego badania obserwacyjnego potwierdza także powoływanie się na nie w opinii eksperckiej Czarnecka 2012.³⁵ W 2 badaniach (Shirure 2012 i Rana 2008) przedmiotem badania był preparat złożony w 1 tabletkę, w trzecim badaniu (Ferguson 2000) stosowano leczenie skojarzone w postaci dwóch preparatów stosowanych jako oddzielne tabletki.

Siłę dowodów w odniesieniu zarówno do skuteczności jak i bezpieczeństwa terapii lekiem złożonym można ocenić jako umiarkowaną – wyniki pochodzą z randomizowanych i prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, jednak sposób przedstawienia wyników oraz brak części danych w publikacjach uniemożliwia przeprowadzenie dokładnych analiz porównawczych. Mimo to uzyskane w badaniach wyniki wskazują jednoznacznie na wyższą skuteczność terapii złożonej w porównaniu do monoterapii, przy braku istotnych różnic w zakresie częstości występowania działań niepożądanych. Okres od 2 do 4 tygodnia w badaniu Shirure 2012 wskazuje ponadto na porównywalną skuteczność leczenia preparatem złożonym oraz terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami (ze względu na dodanie w grupach monoterapii drugiego leku u pacjentów nieodpowiadających na leczenie po 2 tygodniu badania).

Siłę dowodów w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii można w sposób pośredni przenieść na wnioskowanie o bezpieczeństwie terapii złożonej w porównaniu do terapii skojarzonej amlodypiną i bisoprololem dawkowanymi osobno. Wydaje się, że istnieją stosunkowo silne przesłanki wskazujące na to, że terapia lekiem złożonym nie powinna powodować wzrostu częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do terapii skojarzonej oddzielnymi lekami. Główną przesłanką do takiego wnioskowania jest brak istotnych różnic statystycznych dla porównania terapii lekiem złożonym w porównaniu do monoterapii amlodypiną lub bisoprololem.

7 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu leczniczego Sobycombi® (bisoprolol + amlodypina bezylanu) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego lub stabilnej choroby wieńcowej w porównaniu do terapii skojarzonej tymi samymi lekami podawanymi oddzielnie.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio preparat złożony bisoprolol + amlodypina z terapią skojarzoną tymi samymi lekami w obrębie analizowanego wskazania. W związku z powyższym, wzorując się na analizie weryfikacyjnej AOTM dotyczącej leku Egiramlon, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 3 opracowania pierwotne dotyczące 2 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją i 1 badania obserwacyjnego, w których porównywano preparat złożony z monoterapią bisoprololem lub amlodypiną. W jednym z włączonych badań po 2 tygodniach leczenia w grupach monoterapii dodawano drugi lek (amlodypinę w grupie bisoprololu i bisoprolol w grupie amlodypiny), przez co można uznać, że okres ten w pewnym sensie spełnia kryteria włączenia dotyczące porównania leczenia preparatem złożonym z leczeniem skojarzonym oddzielnymi preparatami. Ze względu na brak odpowiednich komparatorów lub brak specyficznych danych dla poszczególnych grup w publikacjach dotyczących terapii złożonej prowadzonej oddzielnymi preparatami amlodypiny i bisoprololu, niemożliwe okazało się także przeprowadzenie porównania pośredniego.

Mimo faktu, że pacjenci w grupie leczonej preparatem złożonym otrzymywali zawsze większą liczbę substancji czynnych (dwie vs jedna), co teoretycznie mogłoby powodować wyższe ryzyko działań niepożądanych, w przeprowadzonej analizie nie wykazano istotności statystycznej różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między preparatem złożonym a monoterapią. Ponadto, większość zdarzeń niepożądanych występujących w badaniach miała charakter łagodny, co dodatkowo podkreśla bezpieczeństwo stosowania preparatu złożonego amlodypina + bisoprolol.

Spośród włączonych do analizy badań, najbliższe założonym kryteriom włączenia jest badanie Shirure 2012, w którym w okresie pomiędzy 2 i 4 tygodniem w grupach monoterapii dodano drugi lek u pacjentów, u których nie uzyskano właściwej kontroli ciśnienia krwi (80 i 90% pacjentów z grupy odpowiednio amlodypiny i bisoprololu). Skutkowało to tym, iż przez ten okres komparatorem dla grupy leczenia preparatem złożonym amlodypina + bisoprolol były dwie grupy leczenia skojarzonego amlodypiną i bisoprololem stosowanymi osobno. Sposób prezentacji danych, a także konstrukcja badania uniemożliwia przeprowadzenie szczegółowej analizy porównawczej, jednak brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w 4 tygodniu pod względem wartości ciśnienia tętniczego pozwala wnioskować, że leczenie preparatem złożonym ma porównywalną skuteczność jak leczenie skojarzone za pomocą tych samych

substancji podawanych oddzielnie. Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami pod względem wartości ciśnienia tętniczego w 2 tygodniu na korzyść leczenia preparatem złożonym w stosunku do obu grup monoterapii wskazuje natomiast, że leczenie łączne bisoprololem i amlodypiną jest istotnie skuteczniejsze od stosowania wyłącznie amlodypiny lub wyłącznie bisoprololu.

W pozostałych badaniach włączonych do analizy wykazano skuteczność leczenia za pomocą amlodypiny i bisoprololu podawanych zarówno jako preparat złożony (badanie obserwacyjne Rana 2008), jak i w formie leczenia skojarzonego oddzielnymi preparatami (badanie Ferguson 2000 vs bisoprolol w monoterapii).

Analiza bezpieczeństwa i tolerancji leczenia we wszystkich badaniach wykazała korzystny profil bezpieczeństwa leczenia amlodypiną + bisoprololem i brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do monoterapii.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 12.11.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Amlodipine"[Mesh]	3008
#2	amlodipine [tw]	4290
#3	"Bisoprolol"[Mesh]	840
#4	bisoprolol [tw]	1271
#5	#1 OR #2	4290
#6	#3 OR #4	1271
#7	#5 AND #6	66

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane w dniu 12.11.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees	1058
#2	MeSH descriptor: [Bisoprolol] explode all trees	271
#3	amlodipine:ti,ab,kw	2072
#4	bisoprolol:ti,ab,kw	545
#5	#1 OR #3	2072
#6	#2 OR #4	545
#7	#5 AND #6	40

Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase w dniu 12.11.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'amlodipine'/exp OR 'amlodipine'	18425
#2	'bisoprolol'/exp OR 'bisoprolol'	6894
#3	#1 AND #2	953

Tabela 21. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych dotyczących jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 12.11.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Amlodipine"[Mesh]	3008
#2	amlodipine [tw]	4290
#3	"Bisoprolol"[Mesh]	840
#4	bisoprolol [tw]	1271
#5	#1 OR #2	4290
#6	#3 OR #4	1271
#7	#5 AND #6	66
#8	"Calcium Channel Blockers"[Mesh]	33649
#9	"Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh]	36832
#10	#8 AND #9	3159

#11	#7 OR #10	3212
#12	(#7 or #10) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years	35

Tabela 22. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych dotyczących jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w bazie Cochrane w dniu 12.11.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees	1058
#2	MeSH descriptor: [Bisoprolol] explode all trees	271
#3	amlodipine:ti,ab,kw	2072
#4	bisoprolol:ti,ab,kw	545
#5	#1 OR #3	2072
#6	#2 OR #4	545
#7	#5 AND #6	40
#8	MeSH descriptor: [Calcium Channel Blockers] explode all trees	2679
#9	MeSH descriptor: [Adrenergic beta-Antagonists] explode all trees	4204
#10	#8 AND #9	359
#11	#7 OR #10	392
	#11 in Cochrane Reviews	7
	#11 in Other Reviews	32
	#11 in Economic Evaluations	7
	#11 in Technology Assessments	2

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Shirure 2012

Shirure PA, Tadv NA, Bajait CS, Baig MS, Gade PR. Comparative effect of fixed dose combination of Amlodipine + Bisoprolol versus Amlodipine and Bisoprolol alone on blood pressure in stage-2 essential hypertensive patients. *Int J Med Res Health Sci.*2012;1(1):13-19.

Rana 2008

Rana R., Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. *Indian Pract.* 2008; 61: 225–234.

Ferguson 2000

Ferguson JD, Oemerod O, Lenox-Smith AJ, Bisporolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina *Int J Clin Pract* 2000; 54 (6). 360-3.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Czarnecka 2012	Czarnecka D. Filipiak K.J. Narkiewicz K. Tykarski A. Widecka K. Bisoprolol and amlodipine – New type of fixed-dose combination in antihypertensive treatment: Experts' position statement. <i>Nacisnienie Tetnicze</i> (2012) 16:1 (40-55).	Praca nie stanowi badania klinicznego – stanowisko eksperckie
Niewada 2012	Niewada M. Filipiak K.J. Barszcz E. Jakubczyk M. Wozakowska-Kaplon B. Tykarski A. Opolski G. The optimal choice of combination therapy with beta-blockers and calcium channel antagonists in everyday practice of hypertensive patients with concomitant ischemic heart disease - findings from BETAMLO Registry <i>Nacisnienie Tetnicze</i> (2012) 16:6 (364-373).	Praca nie stanowi badania klinicznego – rejestr pacjentów

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Kryterium	Shirure 2012	Rana 2008	Ferguson 2000
Kryteria włączenia			
Wiek ≥18		+ (do 70 lat)	+
Wiek 40-65 lat	+		
Nadciśnienie pierwotne II stopnia*	+	+	
Nadciśnienie pierwotne II stopnia* niekontrolowane monoterapią amlodypiną, ramiprilem lub atenololem		+	
Stabilna choroba wieńcowa			+
Kryteria wykluczenia			
Niewydolność serca			+ (na co najmniej 3 m-ce przed włączeniem)
Niestabilna choroba wieńcowa			+ (na co najmniej 3 m-ce przed włączeniem)
Zawał mięśnia sercowego	+		+ (na co najmniej 3 m-ce przed włączeniem)
Dławica piersiowa wymagająca leczenia nitratai, beta-blokerami, blokerami kanału wapniowego lub dipyridamolem	+		
Leczenie jakimikolwiek lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze	+		
Przezskórna angioplastyka wieńcowa pełnościenna (PTCA), pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG), udar mózgu (CVA), cukrzyca typu -1 lub przemijający atak niedokrwienny (TIA)	+		
Duże schorzenia hematologiczne, metaboliczne, żołądkowo-jelitowe lub endokrynne	+	+	
Poziom kreatyniny w osoczu > 2,5 mg/dl lub klirens kreatyniny < 50 ml/min	+		
Ogólne przeciwwskazania do stosowania beta-blokerów lub blokerów kanału wapniowego	+	+	
Konieczność wprowadzenia innej terapii, która może wpływać na wyniki		+	

* Zdefiniowane jako skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 100 mm Hg (w oparciu o średnią z dwóch lub większej liczby odczytów wykonanych w czasie każdej z dwóch lub większej liczby wizyt).

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Masa ciała [kg (SD)]	Wzrost [cm (SD)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Odsetek palaczy [n (%)]		Wartości ciśnienia [mm Hg (SD)]	
							Obecnych	Byłych	Skurczowe (SBP)	Rozkurczowe (DBP)
Shirure 2012	Bisoprolol 5 mg OD + amlodypina 5 mg OD	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	164,2 (4,6)*	104,6 (3,9)*
	Amlodypina 5 mg OD	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	160,7 (13,6)*	103,4 (3,3)*
	Bisoprolol 5 mg OD	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	164,1 (4,2)*	105,3 (5,0)*
Rana 2008	Bisoprolol 5 mg OD + amlodypina 5 mg OD	53,6 (10,1)	b.d.	68,2 (12,0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	171,7 (17,9)	103,5 (9,5)
Ferguson 2000	Bisoprolol 10 mg OD + amlodypina 5 mg OD	58 (9,2)	m: 143 (75)	b.d.	b.d.	b.d.	38 (20)	95 (50)	b.d.	b.d.
	Bisoprolol 10 mg OD									

* Wartości wyjściowe z badania.

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

	Shirure 2012			Rana 2008	Ferguson 2000	
	Bisoprolol 5 mg OD + amlodypina 5 mg OD	Amlodypina 5 mg OD	Bisoprolol 5 mg OD	Bisoprolol 5 mg OD + amlodypina 5 mg OD	Bisoprolol 10 mg OD + amlodypina 5 mg OD	Bisoprolol 10 mg OD
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	20	20	20	749	198	
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	20	20	20	749	195 bezpieczeństwo/190 skuteczność	
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	52	11 (5,6)	
Przyczyna nieukończenia						
Pacjenci straceni z obserwacji	-	-	-	b.d.	-	
Działania niepożądane	-	-	-	b.d.	-	
Pacjenci, którzy wycofali zgodę	-	-	-	b.d.	-	
Niespełnienie kryteriów włączenia	-	-	-	b.d.	8 (4,0)	
Pacjent nie otrzymał leku	-	-	-	b.d.	3 (1,5)	
Inne	-	-	-	b.d.	-	

Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Punkt końcowy	Badanie		
	Shirure 2012	Rana 2008	Ferguson 2000
Średnia zmiana DBP (ciśnienia rozkurczowego)	+	+	+ [^]
Średnia zmiana SBP (ciśnienia skurczowego)	+	+	+ [^]
Odpowiedź na leczenie (% pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia*)	+	+	
Czas trwania wysiłku do wystąpienia objawów dławicy (min)			+
Całkowity czas wysiłku i osiągnięty poziom ćwiczeń			+
Czas do 1-mm obniżenia odcinka ST			+
Czas do 2-mm obniżenia odcinka ST			+
Maksymalne obniżenie odcinka ST			+
Liczba ataków dławicy w ciągu ostatnich 4 tygodni			+
Subiektywna miara ciężkości dławicy			+

* SBP <140mmHg lub DBP <90 mmHg lub spadek SBP > 20 mmHg albo DBP > 10 mmHg; [^] wartość końcowa ciśnienia – brak raportowania zmiany.

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Parametr metodyki	Badanie		
	Shirure 2012	Rana 2008	Ferguson 2000
Metoda badania	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne bez zaślepienia	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z pojedynczym zaślepieniem
Typ badania	Równoległe	-	Skrzyżowane
Liczba i lokalizacja ośrodków	Indie	Indie	b.d.
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	60/60/60	801/749/749	198/190/195
Czas obserwacji	4 tygodnie	4 tygodnie	4 tygodnie
Populacja	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym II stopnia	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym II stopnia	Pacjenci z przewlekłą stabilną chorobą niedokrwienną serca
Porównywane interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • Bisoprolol 5 mg OD (n=20) • Amlodypina 5 mg OD (n=20) • Bisoprolol 5 mg OD + amlodypina 5 mg OD (n=20) 	Bisoprolol 5 mg OD + amlodypina 5 mg OD (n=801)	<ul style="list-style-type: none"> • Bisoprolol 10 mg OD • Bisoprolol 10 mg OD + amlodypina 5 mg OD • Bisoprolol 10 mg OD + nifedypina 20 mg OD
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Brak	Brak	Brak
Udział sponsora	Merck – dostarczenie darmowych leków na potrzeby badania	B.d.	B.d.
Analiza ITT	B.d.	Nie	B.d.
Hipoteza	Brak	Brak	Brak

Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tabela 23. Randomizowane badania kliniczne dotyczące Sobycombi® we wskazaniu pierwotne nadciśnienie tętnicze lub stabilna choroba wieńcowa, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT01977794	Fixed Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine in the Treatment of Hypertension	Bisoprolol/amlodypina (Concor)	Bisoprolol 5mg Amlodypina 5mg	Brak – pacjenci nie są jeszcze rekrutowani do badania	Brak – pacjenci nie są jeszcze rekrutowani do badania

Aneks 10. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

EMA

Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Sobycombi®.

URPL

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Sobycombi®.

FDA/MedWatch

Na stronie internetowej amerykańskiej agencji Food and Drug Administration nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Sobycombi®.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL

Ze względu na składnik produktu leczniczego Sobycombi®, bisoprolol, nie należy przerywać leczenia w sposób nagły, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, o ile nie ma wyraźnych wskazań, gdyż może to doprowadzić do przemijającego nasilenia choroby serca.

Ze względu na składnik produktu leczniczego Sobycombi®, bisoprolol, podczas rozpoczynania i kończenia leczenia należy odpowiednio monitorować pacjenta.

Ze względu na składnik produktu leczniczego Sobycombi®, bisoprolol należy zachować ostrożność w następujących przypadkach:

- stany skurczowe oskrzeli (astma oskrzelowa, choroby obturacyjne dróg oddechowych);
- cukrzyca z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi; objawy hipoglikemii mogą być maskowane;
- ścisła głódówka;

- leczenie odczulające; bisoprolol, tak jak inne beta-adrenolityki, może zarówno zwiększać wrażliwość na alergeny, jak i nasilać reakcje anafilaktyczne. Leczenie adrenaliną nie zawsze jest wystarczająco skuteczne;
- blok przedsionkowo-komorowy I stopnia;
- dławica Prinzmetala;
- choroba zarostowa tętnic obwodowych; zwłaszcza na początku leczenia może wystąpić zaostrzenie objawów;
- znieczulenie ogólne.

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania bisoprololu jednocześnie z antagonistami wapnia typu werapamilu i diltiazemu, lekami przeciwarrytmicznymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym.

Pacjenci poddawani znieczuleniu ogólnemu

U pacjentów znieczulanych ogólnie blokada receptorów beta zmniejsza częstość występowania arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego w trakcie indukcji i intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się utrzymywanie takiej blokady w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi wiedzieć o przyjmowaniu przez pacjenta leków beta-adrenolitycznych ze względu na możliwość interakcji z innymi lekami, prowadzących do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii i zmniejszenia zdolności do kompensacji utraty krwi. Jeżeli uzna się za konieczne przerwanie leczenia beta-adrenolitykami przed zabiegiem operacyjnym, należy stopniowo zmniejszać dawkę i całkowicie odstawić produkt leczniczy na 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

Pacjenci z astmą oskrzelową lub innymi przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc

W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc, które mogą wywołać objawy, należy jednocześnie podawać leki rozszerzające oskrzela. U pacjentów z astmą może sporadycznie dochodzić do zwiększenia oporu w drogach oddechowych, co może wymagać zastosowania większej dawki beta2-sympatykomimetyków.

Pacjenci z łuszczycą

Pacjenci z łuszczycą, również w wywiadzie, mogą stosować beta-adrenolityki (np. bisoprolol) wyłącznie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Pacjenci z guzem chromochłonnym

U pacjentów z guzem chromochłonnym bisoprolol można podawać dopiero po uprzednim uzyskaniu blokady receptorów alfa-adrenergicznych.

Tyreotoksykoza

Leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy.

Przełom nadciśnieniowy

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w leczeniu przełomu nadciśnieniowego.

Pacjenci z niewydolnością serca

Ze względu na zawartość amlodypiny należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Sobycombi® u pacjentów z niewydolnością serca. W trakcie długoterminowych, kontrolowanych placebo badań z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV, wg NYHA), w grupie otrzymującej amlodypinę występowało więcej przypadków obrzęku płuc niż w grupie przyjmującej placebo. Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

Okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu, a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie amlodypiny należy zatem rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki, zachowując ostrożność zarówno w początkowej fazie leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy powoli dostosowywać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie zależą od stopnia niewydolności nerek. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy.

Aneks 12. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.2 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Technologie opcjonalne	1.3.1 – uzasadnienie doboru komparatorów 1.3.2 – opisy poszczególnych komparatorów
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodykę przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania		
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2 Opracowania wtórne	Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniające kryteria włączenia

6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	2, 3, 4	Nie zidentyfikowano badań w populacji zdefiniowanej wnioskiem
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	2, 3, 4	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	2 Cel pracy 5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne komparatory
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4 Wyniki 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych Aneks 3	W rozdziale 4 przedstawiono diagram QUORUM przedstawiający liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	Aneks 8	Podsumowanie metodyki. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 8	Randomizacja	
charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane	

			demograficzne włączonych grup pacjentów
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 8	Porównywane interwencje
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 7	Punkty końcowe
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami
	wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 8	Udział sponsora badania
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 11	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA oraz z ChPL
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
	Ogólne adnotacje		
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
9	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego.	15
Tabela 2. Klasyfikacja dławicy piersiowej według Canadian Cardiovascular Society.....	15
Tabela 3. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym.....	30
Tabela 4. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca.....	33
Tabela 5. Porównanie raportów i opinii AOTM dotyczących preparatu Egiramlon i Tertens-AM.....	37
Tabela 6. Sposób i poziom finansowania preparatów bisoprololu.	46
Tabela 7. Sposób i poziom finansowania preparatów amlodypiny.	49
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Jadad.....	61
Tabela 9. Odpowiedź na leczenie w postaci kontroli ciśnienia krwi – bisoprolol + amlodypina vs bisoprolol i vs amlodypina – badanie Shirure 2012.....	63
Tabela 10. Odpowiedź na leczenie w postaci kontroli ciśnienia krwi – bisoprolol + amlodypina – badanie obserwacyjne Rana 2008.....	63
Tabela 11. Czas trwania wysiłku do wystąpienia objawów dławicy (min) – bisoprolol + amlodypina vs bisoprolol – badanie Ferguson 2000.	64
Tabela 12. Zmiana skurczowego ciśnienia krwi.....	66
Tabela 13. Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi.....	68
Tabela 14. Zdarzenia niepożądane w badaniu Ferguson 2000: terapia skojarzona.....	69
Tabela 15. Poważne zdarzenia niepożądane w badaniu Ferguson 2000: terapia skojarzona.....	70
Tabela 16. Zdarzenia niepożądane w badaniu Rana 2008: preparat złożony.....	70
Tabela 17. Wyniki przeglądu Gupta i wsp.	74
Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 12.11.2014.....	79
Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane w dniu 12.11.2014.....	79
Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase w dniu 12.11.2014.....	79
Tabela 21. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych dotyczących jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 12.11.2014.....	79
Tabela 22. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych dotyczących jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w bazie Cochrane w dniu 12.11.2014.....	80
Tabela 23. Randomizowane badania kliniczne dotyczące Sobycombi® we wskazaniu pierwotne nadciśnienie tętnicze lub stabilna choroba wieńcowa, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.....	89

Spis rycin

Rysunek 1. Trend sprzedaży preparatów amlodypiny (w przeliczeniu na DDD).....	17
Rysunek 2. Trend sprzedaży preparatów bisoprololu (w przeliczeniu na DDD).....	18
Rysunek 3. Możliwe połączenia klas leków hipotensyjnych. ²	24
Rysunek 4. Selekcja prac włączonych do opracowania.	60

Piśmiennictwo

- ¹ dr med. Gajewski P (red.) (2012). Interna Szczeklika 2012. Kraków: Medycyna Praktyczna
- ² Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. Tłumaczenie: dr n. med. Jędrusik P, dr n. med. Wysocka A
- ³ Frycz-Kurek AM, Buchta P, Szkodziński J. Stabilna choroba wieńcowa – epidemiologia, diagnostyka, wybór postępowania. *Choroby Serca i Naczyń* 2008, tom 5, nr 3, 125–133.
- ⁴ Crea F., Camici P.G., De Caterina R., Lanza G.A. Przewlekła choroba niedokrwienna serca. W: Camm A.J., Luescher T.F., Serruys P.W. (red.). *Choroby serca i naczyń. Podręcznik Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Tom I.* Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2006: 409–444.
- ⁵ <http://www.forumfarmaceutyczne.pl/index.php/aktualnoci/39-news/317-diagnoza-stanu-zdrowia-polakow-wedug-natpol-2011>
- ⁶ Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: trends in prevalence, incidence, and control. *Annu Rev Public Health.* 2006;27:465-90. Review.
- ⁷ National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases.* National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD 2012.
- ⁸ Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ et al. Coronarymicrovascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBIWISE study. *Am Heart J*, 2001; 141: 735–741.
- ⁹ Han SH, Bae JH, Holmes DR Jr et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1359–1369.
- ¹⁰ Hemingway H, McCallum A, Shipley M et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA*, 2006; 295: 1404–1411.
- ¹¹ Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M et al. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50–59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol*, 2001; 30: 1057–1062.
- ¹² Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 roku. *Kardiologia Polska* 2013; 71, supl. X: 243–318. Dostęp on-line: <http://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/article/viewFile/KP.2013.0280/7515>
- ¹³ Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do sierpnia 2014 r. Dostęp on-line: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6405>
- ¹⁴ <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/150-zlc-131-2012/548-131-2012-zlc>
- ¹⁵ <http://www.sercowesprawy.info/files/Raport%20Ko%C5%84cowy%20Brass%20dla>

%20GRMP_Preparatami%20z%20grupy%20antagonist%C3%B3w%20wapnia%20i%200....pdf

¹⁶ Maciej Niewada, Krzysztof J. Filipiak, Elżbieta Barszcz, Michał Jakubczyk, Beata Wożakowska-Kapłon, Andrzej Tykarski, Grzegorz Opolski. Dobór optymalnego połączenia beta-adrenolityk– –antagonista wapnia w praktyce leczenia osób ze współistniejącą chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym — analiza wyników badania ankietowego BETAMLO. *Arterial Hypertension* 2012, vol. 16, no 6. Dostęp on-line: <http://czasopisma.viamedica.pl/nt/article/view/34045>

¹⁷ <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>

¹⁸ Zespół redagujący: Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K, Tykarski A, Dziwura J. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.

¹⁹ Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *European Heart Journal* (2011) 32, 2499–2506

²⁰ Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension*. 2009;53:480–486.

²¹ Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755–62.

²² Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL on the behalf of American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* 2010; 4(1): 42–50

²³ Ruzicka M, Leenen FH. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs*. 2001;61:943-954.

²⁴ Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *The American Journal of Medicine* 2009;122: 290-300

²⁵ Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427-1434.

²⁶ Dezii CM. Medication noncompliance: what is the problem? *Manag Care*. 2000;9(9 Suppl):7-12.

²⁷ Ziegelstein RC. Adherence to medication regimens and recommended lifestyle changes in patients with cardiovascular disease. *Adv Stud Med*. 2003;3:150-156.

²⁸ Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart*. 1998;80:437-441.

²⁹ Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine* (2007) 120, 713-719.

³⁰ Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Wu EQ, Bensimon AG. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Current Medical Research and Opinion* 2010;26(9):2065-2076

³¹ Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents - A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407.

-
- ³² Kale S, Patil A, Mandlecha RH, Compliance and adverse drug effects of antihypertensives in rural India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2011;5(4):775-779
- ³³ http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=130
- ³⁴ prof. dr hab. n. med. Waldermar Janiec (red.) (2008). *Kompendium Farmakologii*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL
- ³⁵ Czarnecka D, Filipiak K, Narkiewicz K, Tykarski A, Widecka K. Beta-adrenolityk z antagonistą kanału wapniowego jako nowy lek złożony w terapii hipotensyjnej – stanowisko ekspertów. *Nadciśnienie tętnicze rok 2012*, tom 16, nr 1.
- ³⁶ Tykarski A., Posadzy-Malaczynska A., Wyrzykowski B. i wsp. Prevalence of hypertension and effectiveness of its treatment in adult residents of our country. Results of the WOBASZ program. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (6 supl. 4): p. S614–619.
- ³⁷ Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 Wytuczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15 (2): 55–82.
- ³⁸ Sica D.A. *Clinical management/principles of management*. 1998; 119: 342–344.
- ³⁹ Sever P.S., Messerli F.H. *Hypertension Management 2011: optimal combination therapy*. *Eur. Heart. J.* 2011; 32: 2499–2506.
- ⁴⁰ Niewada M, Filipiak KJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Wożakowska-Kapłon B, Tykarski A, Opolski G. Dobór optymalnego połączenia beta-adrenolityk-antagonista wapnia w praktyce leczenia osób ze współistniejącą chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym – analiza wyników badania ankietowego BETAMLO. *Nadciśnienie tętnicze rok 2012*, tom 16, nr 6.
- ⁴¹ *Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults*. NICE 2011
- ⁴² Mancini GB, Gosselin G, Chow B, Kostuk W, Stone J, Yvorchuk KJ, Abramson BL, Cartier R, Huckell V, Tardif JC, Connelly K, Ducas J, Farkouh ME, Gupta M, Juneau M, O'Neill B, Raggi P, Teo K, Verma S, Zimmermann R; Canadian Cardiovascular Society. *Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease*. *Can J Cardiol.* 2014 Aug;30(8):837-49.
- ⁴³ National Institute for Health and Care Excellence. *NICE clinical guideline 126. Management of stable angina*. 2012.
- ⁴⁴ Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJM. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
- ⁴⁵ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of stable angina*. Edinburgh: SIGN; 2007. (SIGN Guideline No. 96).
- ⁴⁶ Rekomendacja nr 27/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Egiramlon, (ramiprilum+amlodipinum), we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze.
- ⁴⁷ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 255/2014 z dnia 1 września 2014 r. w sprawie oceny leku Tertens-AM (indapamidum + amlodipinum) (EAN: 5909991092597) we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.
- ⁴⁸ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.).
- ⁴⁹ Wytuczne oceny technologii medycznych, Wersja 2.1. AOTM
-

⁵⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. Analiza Weryfikacyjna wniosku o objęcie refundacją leku Egiramlon (ramirył+amlodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze. Nr: AOTM-DS-4350-06/2012

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/131/AWA/2013_02_15_AWA_Egiramlon.pdf

⁵¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

⁵² Chen JM, Heran BS, Perez MI, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-blockers as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007185.

⁵³ Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed – dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010, 55: 399-407.