



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Bisoprolol
we wskazaniu
pozarejestacyjnym:
**tachyarytmie nadkomorowe –
u pacjentów powyżej 6 r. ż.**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.39.2019
Aneks do raportu nr: OT.434.54.2016

Data ukończenia: 16 października 2019 r.

Wykaz wybranych skrótów

ACC	ang. <i>American College of Cardiology</i>
ACE	enzym konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme</i>)
AF	migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	ang. <i>American Heart Association</i>
BO	bisoprolol w postaci doustnej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EHRA	ang. <i>European Heart Rhythm Association</i>
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i>
HRS	ang. <i>Heart Rhythm Society</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RP	Rada Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TP	system transdermalny podawania leku (ang. <i>transdermal patch</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.2. Opis badań włączonych do analizy	7
3.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	7
3.4. Omówienie wyników badań.....	11
4. Źródła.....	12
5. Załączniki.....	13
5.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	13
5.2. Wcześniejsze opracowania Agencji	15
5.3. Strategia wyszukiwania publikacji	15

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.54.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 341/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej bisoprolol we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 r. ż.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Status rejestracyjny ocenianej technologii

Wskazanie rejestracyjne leków zawierających substancję czynną bisoprolol (Bisoprolol Genoptim, Sobycor, Bicardef, Bisoprolol Actavis, Bisoprolol VP, Bisoratio, Corectin, Coronal), obejmuje zgodnie z ChPL:

- leczenie nadciśnienia tętniczego
- leczenie choroby niedokrwiennej serca (dławicy piersiowej)
- leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory.

Powyższe leki refundowane są 'we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji' oraz dodatkowo w zakresie wskazań pozarejestracyjnych obejmujących: **'tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia'**.

Tabela 1. Wskazania rejestracyjne (refundowanych) produktów leczniczych zawierających bisoprolol.

Wskazania rejestracyjne:	Niewydolności serca	Nadciśnienie tętnicze	Dławica piersiowa
Bisoprolol Genoptim	Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory.	Leczenie nadciśnienia tętniczego.	Leczenie dławicy piersiowej.
Sobycor	Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca z osłabieniem czynności skurczowej lewej komory w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE), lekami moczopędnymi i ewentualnie glikozydami naparstnicy.	Leczenie nadciśnienia tętniczego.	Leczenie choroby niedokrwiennej serca (dławicy piersiowej).
Bicardef		Nadciśnienie tętnicze.	Choroba niedokrwienności serca (angina pectoris).
Bisoprolol Actavis		Nadciśnienie tętnicze.	Przewlekła stabilna dławica piersiowa
Bisoprolol VP		Nadciśnienie tętnicze.	Przewlekła, stabilna choroba wieńcowa.
Bisoratio	Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z ograniczoną czynnością skurczową komór (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ w ocenie echokardiograficznej) w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi oraz – w razie konieczności – glikozydami nasercowymi.	Leczenie nadciśnienia tętniczego (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi).	Leczenie przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej.
Corectin	Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z osłabioną czynnością skurczową lewej komory, w skojarzeniu z inhibitorami ACE i lekami moczopędnymi oraz, w razie konieczności, z glikozydami naparstnicy.	Nadciśnienie tętnicze.	Dławica piersiowa.
Coronal		Nadciśnienie tętnicze.	Dławica piersiowa.

1.1. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości

Dotychczas oceniana technologia była przedmiotem prac Rady Przejrzystości dwukrotnie, opinie przedstawiono skróto w poniższej tabeli.

Tabela 2. Dotychczasowe opinie Rady Przejrzystości dotyczące ocenianych technologii

Dokument	Przedmiot zlecenia, Opinia													
Opinia Rady Przejrzystości nr 341/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną bisoprololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego zgodnie z poniższą tabelą.</p> <table border="1" data-bbox="443 506 1452 826"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 506 587 562">Substancja czynna</th> <th data-bbox="595 506 1289 562">Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN</th> <th data-bbox="1297 506 1452 562">Wskazanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="443 562 587 595" rowspan="7">Bisoprololum</td> <td data-bbox="595 562 1289 595">Bisoratio 10, tabl., 10 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909991015114</td> <td data-bbox="1297 562 1452 595" rowspan="7">tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 595 1289 629">Bisoratio 5, tabl., 5 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909991015015</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 629 1289 663">Coronal 10, tabl. powl., 10 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909990633852</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 663 1289 696">Coronal 5, tabl. powl., 5 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909990633791</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 696 1289 730">Sobycor, tabl. powl., 5 mg , 30 tabl. , 5909991097400</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 730 1289 763">Sobycor, tabl. powl., 5 mg , 60 tabl. , 5909991097448</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 763 1289 797">Sobycor, tabl. powl., 10 mg , 30 tabl. , 5909991097523</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 797 1289 826">Sobycor, tabl. powl., 10 mg , 60 tabl. , 5909991097554</td> </tr> </tbody> </table> <p>Uzasadnienie: Treść aktualnej opinii jest zgodna z opinią Rady nr 319/2014 z dnia 14 listopada 2014 roku. Beta-adrenolityki mają udowodnioną skuteczność, między innymi jako leki hamujące pobudzenie układu adrenergicznego. Stosowane są bardzo często w zakresie wymienionych wyżej wskazań off-label u osób dorosłych, przede wszystkim, ale nie wyłącznie, w kontroli częstotliwości rytmu serca u chorych z migotaniem przedsionków. Od czasu wydania poprzedniej opinii nie ukazały się żadne istotne publikacje mogące mieć wpływ na zmianę jej treści. Rekomendacja odnosząca się do możliwości stosowania bisoprololu w populacji dziecięcej oparta jest na opinii konsultanta krajowego ds. kardiologii dziecięcej, z której wynika praktyczna zasadność zastosowania bisoprololu w przedmiotowym wskazaniu także u dzieci powyżej 6 roku życia.</p>	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie	Bisoprololum	Bisoratio 10, tabl., 10 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909991015114	tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia	Bisoratio 5, tabl., 5 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909991015015	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909990633852	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909990633791	Sobycor, tabl. powl., 5 mg , 30 tabl. , 5909991097400	Sobycor, tabl. powl., 5 mg , 60 tabl. , 5909991097448	Sobycor, tabl. powl., 10 mg , 30 tabl. , 5909991097523	Sobycor, tabl. powl., 10 mg , 60 tabl. , 5909991097554
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie												
Bisoprololum	Bisoratio 10, tabl., 10 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909991015114	tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia												
	Bisoratio 5, tabl., 5 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909991015015													
	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909990633852													
	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) , 5909990633791													
	Sobycor, tabl. powl., 5 mg , 30 tabl. , 5909991097400													
	Sobycor, tabl. powl., 5 mg , 60 tabl. , 5909991097448													
	Sobycor, tabl. powl., 10 mg , 30 tabl. , 5909991097523													
Sobycor, tabl. powl., 10 mg , 60 tabl. , 5909991097554														
Opinia Rady Przejrzystości nr 319/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.	<p>Opinia Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną bisoprololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją niżej wymienionych leków zawierających substancję czynną bisoprololum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisoratio 10, tabl., 10, mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991015114; ▪ Bisoratio 5, tabl., 5, mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991015015; ▪ Coronal 10, tabl. powl., 10, mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633852 ; ▪ Coronal 5, tabl. powl., 5, mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633791; ▪ Sobycor, tabl. powl., 5, mg, 60 tabl., 5909991097448; ▪ Sobycor, tabl. powl., 10, mg, 30 tabl., 5909991097523; ▪ Sobycor, tabl. powl., 5, mg, 30 tabl., 5909991097400; ▪ Sobycor, tabl. powl., 10, mg, 60 tabl., 5909991097554. <p>Uzasadnienie: „Beta-adrenolityki mają udowodnioną skuteczność w przypadku pobudzenia układu adrenergicznego lub objawów niedokrwienia mięśnia sercowego, więc mają udowodnione działanie w kontroli częstotliwości rytmu serca (zwalnianiu rytmu komór), szczególnie u chorych z migotaniem przedsionków (AF). Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania beta-adrenolityków, jako grupy, w leczeniu pacjentów z tachyarytmią nadkomorową, głównie AF, ostatnia AHA/ACC/HRS z 2014 r. Bisoprolol wymieniany jest w rekomendacjach AHA/ACC/HRS 2014, CCSAF 2011, ESC/EHRA 2010. Nie zidentyfikowano rekomendacji odnoszących się do możliwości stosowania bisoprololu w populacji dziecięcej, ale z opinii konsultanta krajowego ds. kardiologii dziecięcej wynika, że bisoprolol, wprawdzie rzadko, ale jest w Polsce i na świecie stosowany w przedmiotowym wskazaniu u dzieci. Jest to wyjątkowo selektywny beta-adrenolityk, coraz częściej preferowany spośród beta-adrenolityków u dorosłych z nadkomorową tachyarytmią i niewydolnością serca. U dzieci należy zachować szczególną ostrożność i rozpocząć terapię od najmniejszych możliwych dawek”.</p>													

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 15 października 2019 roku, w ramach aktualizacji raportu nr OT.434.54.2016 przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia tachyarytmii nadkomorowych na stronach internetowych następujących organizacji kardiologicznych:

- European Society of Cardiology (ESC),
- Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC),
- American College of Cardiology (ACC),
- American Heart Association (AHA),
- Heart Rhythm Society (HRS),
- European Heart Rhythm Association (EHRA),
- Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS),
- American Society for Preventive Cardiology (ASPC).

Za datę odcięcia dla wyszukiwania przyjęto moment zakończenia prac nad raportami źródłowymi (tj. październik 2016 r.). W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- wytyczne grupy roboczej ESC (Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego) oraz AEPC (Europejskiego Towarzystwa Kardiologii Dziecięcej) z 2019 r., dotyczące postępowania u pacjentów z tachykardią nadkomorową,
- wytyczne AHA (American Heart Association) / ACC (American College of Cardiology) / HRS (Heart Rhythm Society) z 2019 r., dotyczące postępowania u chorych z migotaniem przedsionków (aktualizacja wytycznych z 2014 r.).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Rekomendacja
ESC+AEPC 2019	<p>Wytyczne nie wymieniają bisoprololu.</p> <p>Wytyczne rekomendują stosowanie beta-blokerów (do których należy bisoprolol), w leczeniu tachykardii nadkomorowych u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieadekwatną tachykardią zatokową (<i>inappropriate sinus tachycardia</i>) • zespołem posturalnej tachykardii ortostatycznej (POTS, <i>postural orthostatic tachycardia syndrome</i>) • częstoskurczem przedsionkowym jednoogniskowym (<i>focal atrial tachycardia</i>) • częstoskurczem przedsionkowym wieloogniskowym (<i>multifocal atrial tachycardia</i>) • trzepotaniem przedsionków (AF, <i>atrial flutter</i>) • nawrotnym częstoskurczem węzłowym (AVNRT, <i>atrioventricular nodal reentrant tachycardia</i>). <p>Wytyczne odnoszą się do populacji pacjentów dorosłych.</p>
AHA/ACC/HRS 2019	<p>Wytyczne nie wymieniają bisoprololu.</p> <p>Wytyczne rekomendują stosowanie beta-blokerów (do których należy bisoprolol), w leczeniu chorych z AF.</p>

AEPC – Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (Europejskie Towarzystwo Kardiologii Dziecięcej), **ESC** – European Society of Cardiology (Europejskie Towarzystwo Kardiologicznego), **AHA** – American Heart Association, **ACC** – American College of Cardiology, **HRS** – Heart Rhythm Society, **AF** – migotanie przedsionków (atrial fibrillation)

W odnalezionych wytycznych europejskich i amerykańskich z 2019 r. nie jest wymieniony bisoprolol. Obydwie wytyczne wymieniają (i rekomendują) stosowanie beta-blokerów (grupa do której należy bisoprolol) w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej stosowania preparatów zawierających bisoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych u pacjentów powyżej 6 r.ż.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.10.2019 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 14.10.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.54.2016. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: osoby w wieku powyżej 6 lat z tachyarytmią nadkomorową.

Interwencja: bisoprolol w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: związane ze skutecznością leczenia.

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

Metodyka: wyłączano doniesienia konferencyjne.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań o najwyższym poziomie wiarygodności, do których zaliczono przeglądy systematyczne. W razie ich braku, prowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia badań o niższym poziomie wiarygodności, do których w pierwszej kolejności zaliczano randomizowane badania z grupą kontrolną.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje odnoszące się do stosowania bisoprololu w niektórych zaburzeniach rytmu serca zaliczanych do tachykardii nadkomorowych, przy czym żadne nie dotyczyło populacji pediatrycznej:

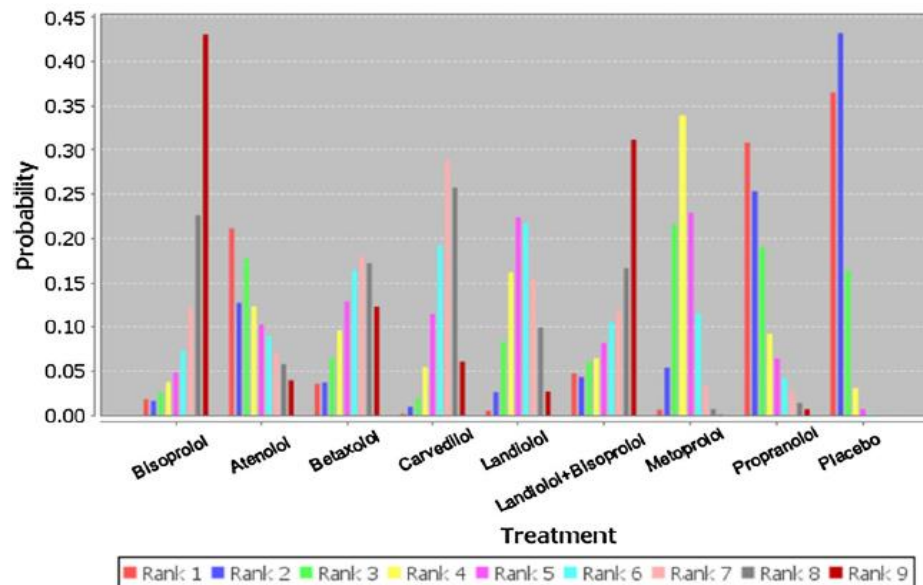
- przegląd systematyczny i meta-analizą sieciową *Ji 2016*, którego celem była ocena skuteczności beta-blokerów w zapobieganiu pooperacyjnego migotania przedsionków po zabiegach pomostowania tętnic wieńcowych.
- badanie *Yamashita 2019* – randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność bisoprololu stosowanego w postaci systemu transdermalnego w porównaniu z bisoprololem podawanym doustnie u osób z utrwalonym migotaniem przedsionków.

3.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa bisoprololu w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych u pacjentów powyżej 6 r.ż., stanowiące aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku (raport nr OT.434.54.2016).

Tabela 4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa – odnalezione dowody

Badanie	Metodyka	Wyniki																				
Opracowania wtórne																						
<p>Ji 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Foundation of China, and Natural Science Foundation of Shanghai</p>	<p>Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p> <p>Cel: celem tego badania była ocena skuteczności beta-blokerów (BB) w zapobieganiu pooperacyjnego migotania przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>, AF) po zabiegach pomostowania tętnic wieńcowych (ang. <i>coronary artery bypass grafting</i>, CABG).</p> <p>Metody: przeszukano bazy danych PubMed, EMBASE i Cochrane Library w celu zidentyfikowania randomizowanych badań oceniających wpływ leczenia BB na okołoperacyjną profilaktykę AF, opublikowanych od stycznia 1995 r. do maja 2014 r.</p> <p>Populacja: pacjenci, którzy przeszli operację CABG.</p> <p>Porównywane interwencje: leki z grupy beta-blokerów: bisoprolol, atenolol, betaksolol, karwedilol, landiolol, landiolol + bisoprolol, metoprolol, propranolol i placebo.</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Do metaanalizy włączono 18 badań randomizowanych z grupą kontrolną.</p> <p>Ogólne wyniki wykazały, że u pacjentów leczonych profilaktycznie beta-blokerami, ryzyko wystąpienia pooperacyjnego migotania przedsionków (AF) po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) było zmniejszone o 53% (RR = 0,53; 95% CI: 0,37–0,75, p = 0,0001).</p> <p>Na podstawie wyników metaanalizy sieciowej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między 8 analizowanymi typami beta-blokerów stosowanymi w zapobieganiu pooperacyjnego migotania przedsionków po CABG, jednak w przypadku 3 substancji czynnych (karwedilol, landiolol i metoprolol) wykazano istotną statystycznie skuteczność w ocenianym punkcie końcowym w porównaniu z placebo.</p> <p>W odniesieniu do wyników dotyczących bisoprololu, metaanaliza sieciowa wykazała, że bisoprolol wykazuje wyższą skuteczność w zapobieganiu pooperacyjnego AF niż betaksolol, karwedilol, landiolol, landiolol + bisoprolol, metoprolol, propranolol i placebo, jednak różnice nie były istotne statystycznie.</p> <p style="text-align: center;">Tabela 5. Wyniki metaanalizy sieciowej dla bisoprololu</p> <table border="1" data-bbox="1310 746 1740 1061"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Bisoprolol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bisoprolol</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Atenolol</td> <td>0.17(0.01, 5.8)</td> </tr> <tr> <td>Betaxolol</td> <td>2.23(0.10, 51.02)</td> </tr> <tr> <td>Carvedilol</td> <td>1.80(0.24, 14.28)</td> </tr> <tr> <td>Landiolol</td> <td>2.84(0.18, 51.81)</td> </tr> <tr> <td>Landiolol+bisoprolol</td> <td>1.55(0.03, 69.63)</td> </tr> <tr> <td>Metoprolol</td> <td>4.38(0.41, 50.28)</td> </tr> <tr> <td>Propranolol</td> <td>9.21(0.42, 184.95)</td> </tr> <tr> <td>Placebo/control</td> <td>10.92(0.86, 147.92)</td> </tr> </tbody> </table> <p>W publikacji przedstawiono również szacunkowe prawdopodobieństwo, wskazujące jakie leki z grupy beta-blokerów będą najlepszym sposobem zapobiegania pooperacyjnego migotania przedsionków. Rangę 1 przypisano lekom najmniej skutecznym, natomiast wyższe stopnie oznaczały wyższą skuteczność.</p> <p>Pod względem profilaktyki pooperacyjnego migotania przedsionków, bisoprolol znalazł się na 9 pozycji, z najwyższym prawdopodobieństwem skuteczności, a następnie landiolol + bisoprolol, podczas gdy grupa placebo została sklasyfikowana jako 1, z najniższym prawdopodobieństwem skuteczności. Zgodnie z tymi wynikami, bisoprolol oraz landiolol + bisoprolol są lepszymi alternatywami w profilaktyce AF w porównaniu z innymi metodami leczenia.</p>	Treatment	Bisoprolol	Bisoprolol	–	Atenolol	0.17(0.01, 5.8)	Betaxolol	2.23(0.10, 51.02)	Carvedilol	1.80(0.24, 14.28)	Landiolol	2.84(0.18, 51.81)	Landiolol+bisoprolol	1.55(0.03, 69.63)	Metoprolol	4.38(0.41, 50.28)	Propranolol	9.21(0.42, 184.95)	Placebo/control	10.92(0.86, 147.92)
Treatment	Bisoprolol																					
Bisoprolol	–																					
Atenolol	0.17(0.01, 5.8)																					
Betaxolol	2.23(0.10, 51.02)																					
Carvedilol	1.80(0.24, 14.28)																					
Landiolol	2.84(0.18, 51.81)																					
Landiolol+bisoprolol	1.55(0.03, 69.63)																					
Metoprolol	4.38(0.41, 50.28)																					
Propranolol	9.21(0.42, 184.95)																					
Placebo/control	10.92(0.86, 147.92)																					



Rysunek 1. Szacunkowe pozycje leków z grupy beta-blokerów w profilaktyce pooperacyjnego AF

Wnioski:

Autorzy badania uznali, że chociaż nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi lekami z grupy beta-blokerów, bisoprolol oraz landiolol + bisoprolol mogą być lepszymi alternatywami w zapobieganiu pooperacyjnego AF w porównaniu z innymi terapiami.

Badania pierwotne

Yamashita 2019

Źródło finansowania:

TOA EIYO Ltd.

Typ badania: randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepiene, badanie porównawcze.

Cel: celem badania było porównanie skuteczności bisoprololu stosowanego w postaci systemu transdermalnego (ang. *transdermal patch*, TP) względem bisoprololu w postaci doustnej (BO) u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków (AF).

Hipoteza: non-inferiority

Populacja: dorośli pacjenci w wieku od 20 do 80 lat z utrwalonym AF z tętnem spoczynkowym (HR) \geq 80 uderzeń na minutę (N = 220).

Interwencja: TY 4-mg (n = 55), TY 8-mg (n = 55).

Komparator: BO 2,5-mg (n = 55), BO 5-mg (n = 55).

Wyniki:

Średnia 24-godzinna zmiana częstości rytmu serca w stosunku do wartości początkowej w grupach TP 4 mg, TP 8 mg, BO 2,5 mg i BO 5 mg wynosiła odpowiednio -12,3, -13,8, -12,7 i -14,3 uderzeń na minutę.

Bisoprolol stosowany w postaci systemu transdermalnego w dawce 4 mg i 8 mg miał działanie zmniejszające częstość akcji serca podobne do bisoprololu stosowanego w postaci doustnej, odpowiednio dla dawki 2,5 mg i 5 mg.

	<p>Metody: Wszystkim pacjentom podawano TP 4 mg lub BO 2,5 mg raz dziennie przez pierwsze 2 tygodnie. Pacjentom z grupy TP 8 mg lub BO 5 mg, u których konieczne było zwiększenie dawki, podawano TP 8 mg lub BO 5 mg przez kolejne 2 tygodnie, a pozostali pacjenci nadal otrzymywali TP 4 mg lub BO 2,5 mg.</p> <p>Punkty końcowe: Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana 24-godzinnej średniej częstości rytmu serca (mHR) w stosunku do wartości wyjściowej, oceniana za pomocą elektrokardiogramu Holtera.</p>	
--	---	--

3.4. Omówienie wyników badań

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje odnoszące się do stosowania bisoprololu u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, należących do zaburzeń rytmu serca związanych z tachyarytmią nadkomorową.

Odnalezione badania obejmują pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków (badanie *Yamashita 2019*) oraz pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia pooperacyjnego migotania przedsionków związanego z zabiegiem pomostowania tętnic wieńcowych (*Ji 2016*).

Autorzy przeglądu systematycznego *Ji 2016* uznali, że bisoprolol może stanowić skuteczniejszą alternatywę w zapobieganiu pooperacyjnego migotania przedsionków w porównaniu z innymi lekami z grupy beta-blokerów. Z kolei w badaniu *Yamashita 2019* udowodniono, że bisoprolol, stosowany zarówno w postaci systemu transdermalnego jak i w postaci doustnej, wykazywał działanie zmniejszające częstość akcji serca.

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania bisoprololu z tachyarytmią nadkomorową u pacjentów pediatrycznych.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Ji 2016	Ji T, Feng C, Sun L, Ye X, Bai Y, Chen Q, Qin Y, Zhu J, Zhao X. Are beta-blockers effective for preventing post-coronary artery bypass grafting atrial fibrillation? Direct and network meta-analyses. <i>Ir J Med Sci.</i> 2016 May;185(2):503-11. doi: 10.1007/s11845-016-1447-1.
Yamashita 2019	Yamashita T, Ikeda T, Akita Y. Comparison of heart rate reduction effect and safety between bisoprolol transdermal patch and bisoprolol fumarate oral formulation in Japanese patients with persistent/permanent atrial fibrillation (BISONO-AF study). <i>J Cardiol.</i> 2019 May;73(5):386-393. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.11.009.
Rekomendacje kliniczne	
ESC+AEPC 2019	Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deffereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalski P, Zaza A; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). <i>Eur Heart J.</i> 2019 Aug 31. pii: ehz467. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467.
AHA/ACC/HRS 2019	January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2019 Jul 9;74(1):104-132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
Pozostałe publikacje	
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 6. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym											
Grupa limitowa: 40,0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego											
Bisoprololi fumaras	Bisoprolol Genoptim, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909991358075	13,61	14,29	19,63	19,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	6,40
Bisoprololi fumaras	Bisoprolol Genoptim, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991357993	6,80	7,14	10,52	10,52			ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras	Sobycor, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991097523	9,40	9,87	13,25	13,02			ryczałt	3,43
Bisoprololi fumaras	Sobycor, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909991097554	18,79	19,73	25,07	25,07			ryczałt	6,40
Bisoprololi fumaras	Sobycor, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991097400	4,70	4,94	6,86	6,51			ryczałt	3,55
Bisoprololi fumaras	Sobycor, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991097448	9,40	9,87	13,25	13,02			ryczałt	3,43
Bisoprololum	Bicardef 10 mg, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	05909991197049	14,33	15,05	20,40	20,40			ryczałt	6,40
Bisoprololum	Bicardef 10 mg, tabl. powł., 10 mg	90 tabl.	05909991197056	21,50	22,58	29,40	29,40			ryczałt	9,60
Bisoprololum	Bicardef 5 mg, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	05909991197070	7,16	7,52	10,90	10,90			ryczałt	3,20
Bisoprololum	Bicardef 5 mg, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	05909991197063	10,75	11,29	15,67	15,67			ryczałt	4,80
Bisoprololum	Bisoprolol Actavis, tabl., 10 mg	30 tabl.	05909990813551	7,34	7,71	11,09	11,09			ryczałt	3,20
Bisoprololum	Bisoprolol Actavis, tabl., 5 mg	30 tabl.	05909990813483	3,67	3,85	5,76	5,76			ryczałt	3,20
Bisoprololum	Bisoprolol VP, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909991152017	6,91	7,26	10,64	10,64			ryczałt	3,20

Bisoprololum	Bisoprolol VP, tabletki, 5 mg	30 tabl.	05909991151911	3,46	3,63	5,55	5,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20
Bisoprololum	Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991015114	7,72	8,11	11,49	11,49			ryczałt	3,20
Bisoprololum	Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991015015	4,91	5,16	7,08	6,51			ryczałt	3,77
Bisoprololum	Corectin 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	05909991066529	13,98	14,68	20,02	20,02			ryczałt	6,40
Bisoprololum	Corectin 5, tabl. powl., 5 mg	60 tabl.	05909991066420	6,99	7,34	10,72	10,72			ryczałt	3,20
Bisoprololum	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990633852	7,34	7,71	11,09	11,09			ryczałt	3,20
Bisoprololum	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	05909990633869	14,84	15,58	20,92	20,92			ryczałt	6,40
Bisoprololum	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990633791	4,37	4,59	6,51	6,51			ryczałt	3,20
Bisoprololum	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	60 tabl.	05909990633807	7,42	7,79	11,17	11,17			ryczałt	3,20

Skróty: **UCZ** – urzędowa cena zbytu, **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WLF** – Wysokość limitu finansowania, **PO** – poziom odpłatności, **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.

5.2. Wcześniejsze opracowania Agencji

Nr Raportu Agencji	Tytuł
AOTM-BP-434-7/2014	Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego - Stosowanie bisoprololu we wskazaniu pozarejestacyjnym: tachyarytmie nadkomorowe u pacjentów powyżej 6 roku życia.
OT.434.54.2016	Bisoprolol we wskazaniu: tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 r. ż. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

5.3. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 08.10.2019 r.) – data odciążenia: 14.10.2016 r.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Bisoprolol"[Mesh]	1 054
2	bisoprolol OR concord OR bis ratio OR Bisoratio OR coronal OR sobycor OR CL-297939 OR CL 297939 OR CL297939 OR EMD-33512 OR EMD 33512 OR EMD33512	40 513
3	#1 OR #2	40 513
4	"Atrial F brillation"[Mesh]	51 930
5	"Atrial Flutter"[Mesh]	5 702
6	"Tachycardia"[Mesh]	46 890
7	tachycardia OR tachycardias OR tachyarrhythmia OR tachyarrhythmias OR atrial fibrillations OR f brillation, atrial OR f brillations, atrial OR familial atrial fibrillation OR auricular fibrillation OR auricular f brillations OR fibrillation, auricular OR fibrillations, auricular OR atrial flutters OR flutter, atrial OR flutters, atrial OR auricular flutter OR auricular flutters OR flutter, auricular OR flutters, auricular	150 888
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	150 888
9	#3 AND #8	293
	Filters: Publication date from 2016/10/14	83

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 08.10.2019 r.) – data odciążenia: paź 2016 r.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp bisoprolol/	9 089
2	(bisoprolol or Concor or Bisoratio or Coronal or Sobycor or CL-297939 or CL 297939 or CL297939 or EMD-33512 or EMD 33512 or EMD33512).ab,kw,ti.	35 323
3	exp atrial fibrillation/ or exp heart arrhythmia/	401 452
4	exp heart atrium flutter/	11 753
5	exp tachycardia/	128 311
6	(tachycardia or tachycardias or tachyarrhythmia or tachyarrhythmias or atrial f brillations or fibrillation, atrial or fibrillations, atrial or familial atrial f brillation or auricular fibrillation or auricular fibrillations or fibrillation, auricular or fibrillations, auricular or atrial flutters or flutter, atrial or flutters, atrial or auricular flutter or auricular flutters or flutter, auricular or flutters, auricular).ab,kw,ti.	83 584
7	1 or 2	42 118
8	3 or 4 or 5 or 6	410 710
9	7 and 8	2 727
10	limit 9 to „last 3 years”	827
11	limit 10 to (article or article in press)	498
12	exp "systematic review"/ or exp meta analysis/	312 240
13	("systemat*" or review or meta analysis or metaanalysis).ab,kw,ti.	2 160 884
14	12 or 13	2 206 669
15	14 and 11	48
16	(random* or mask* or blind* or control*).ab,kw,ti.	5 337 680

17	(trial or study or experiment).ab,kw,ti.	9 611 415
18	16 and 17	2 987 109
19	exp randomized controlled trial/	560 910
20	exp controlled clinical trial/	746 379
21	18 or 19 or 20	3 242 545
22	11 and 21	44
23	15 or 22	83

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 08.10.2019 r.) – data odcięcia: paź 2016 r.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Bisoprolol] explode all trees	343
2	bisoprolol or Concor or Bisoratio or Coronal or Sobycor or CL-297939 or CL 297939 or CL297939 or EMD-33512 or EMD 33512 or EMD33512 (Word variations have been searched)	2 847
3	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees	4 084
4	MeSH descriptor: [Atrial Flutter] explode all trees	337
5	MeSH descriptor: [Tachycardia] explode all trees	1 726
6	tachycardia or tachycardias or tachyarrhythmia or tachyarrhythmias or atrial fibrillations or fibrillation, atrial or fibrillations, atrial or familial atrial f brillation or auricular fibrillation or auricular fibrillations or fibrillation, auricular or fibrillations, auricular or atrial flutters or flutter, atrial or flutters, atrial or auricular flutter or auricular flutters or flutter, auricular or flutters, auricular (Word variations have been searched)	19 286
7	#1 or #2	2 847
8	#3 or #4 or #5 or #6	19 306
9	#7 and #8	93
	Cochrane Library publication date from Oct 2016 to present	49