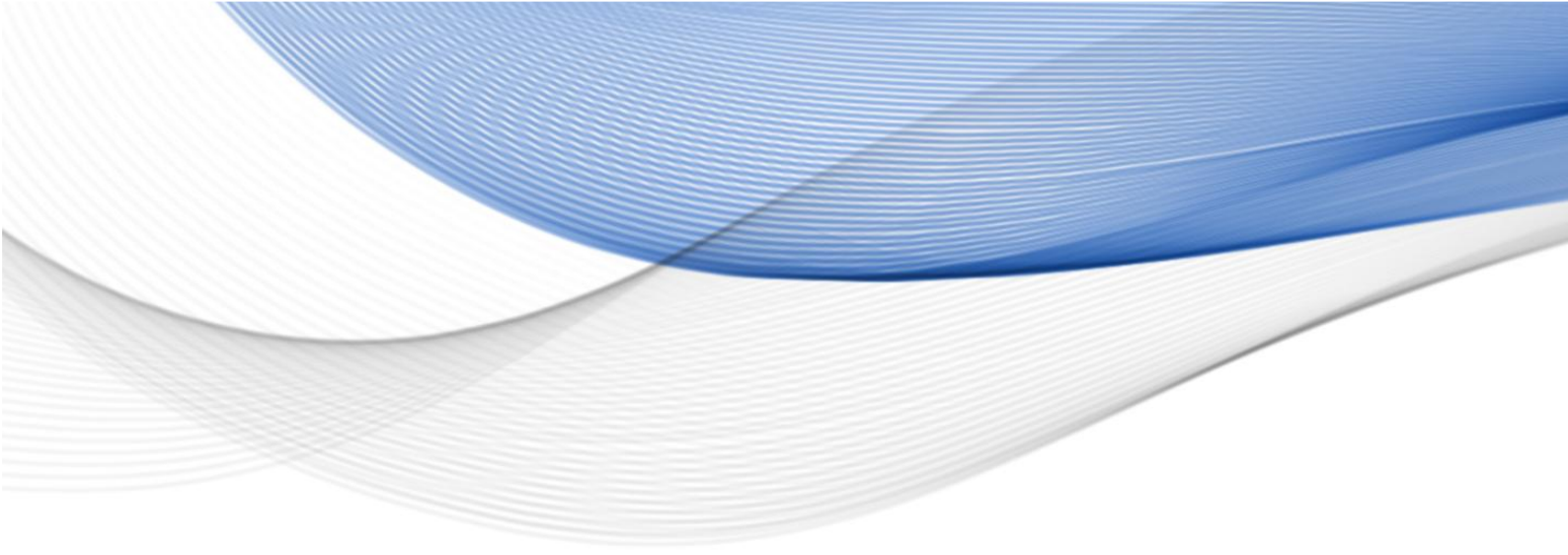




Ramipryl/bisoprolol (Ladinorm®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami sercowo- naczyniowymi

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, luty 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultanci

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

EGIS Polska Sp. z o.o.
ul. Komitetu Obrony Robotników 45D
02-146 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez EGIS Polska Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel pracy	8
2 Metodyka.....	10
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	10
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	10
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	13
2.4 Ocena jakości informacji.....	14
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	14
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	15
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	16
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych ...	16
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	17
3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	18
3.4 Ocena jakości informacji.....	20
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	21
4 Analiza wyników badań pierwotnych.....	23
4.1 Ocena biorównoważności.....	23
4.1.1 Sus 2022	23
4.2 Profil bezpieczeństwa	26
5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa.....	28
5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports.....	28
5.1.2 VigiAccess	29
6 Analiza wyników efektywności praktycznej	31
7 Dyskusja i ograniczenia	32
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	32
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia.....	34
7.2.1 Ograniczenia analizy	34
7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych	35
7.3 Wyniki innych analiz	35
7.4 Siła dowodów	35
8 Wnioski	37
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	38
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	40
Badania pierwotne	40
Badania efektywności praktycznej	40

Opracowania wtórne.....	40
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	41
Badania efektywności praktycznej	41
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych	42
clinicaltrials.gov.....	42
clinicaltrialsregister.eu	42
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	43
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	45
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania	46
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	47
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań	48
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego	49
Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2	51
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych	52
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	53
Spis rysunków.....	54
Spis tabel	55
Bibliografia	56

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
C _{max}	maksymalne stężenie leku w osoczu (ang. <i>maximum plasma concentration</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
FDC	stała kombinacja dawek (ang. <i>fixed-dose combination</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HIV Ag/Ab Combo	test kombinowany na obecność antygenu i przeciwciał wirusa HIV (ludzkiego wirusa niedoboru odporności) (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus Antigen/Antibody Combination Test</i>).
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
P	istotność statystyczna
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
SPC	Preparat złożony (ang. <i>single pill combination</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane występujące po rozpoczęciu leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
T _{max}	czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (ang. <i>time until Cmax is reached</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol), jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

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. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem.

W ramach oceny biorównoważności uwzględniono wyniki z badania Sus 2022. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych EMA z zakresu projektowania badań klinicznych dotyczących produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia, podkreślono, że w przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy omówiono wyniki raportowane w badaniu z zakresu oceny biorównoważności.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano natomiast żadnego opracowania wtórnego oraz badania, w którym oceniono wnioskowaną interwencję w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Wyniki raportowane w badaniu oceniającym biorównoważność

Produkt badany w porównaniu z produktami opcjonalnymi spełnia kryteria biorównoważności w odniesieniu do szybkości i zakresu wchłaniania ramiprylu, ramiprylatu oraz bisoprololu.

Tab. 1. Podsumowanie wyników uzyskanych w badaniach oceniających biorównoważność – ocena biorównoważności.

Badanie	Parametr	FDC Ramipryl/bisoprolol Średnia arytmetyczna (współczynnik zmienności)	Ramipryl + bisoprolol Średnia arytmetyczna (współczynnik zmienności)	Średnia najmniejszych kwadratów (90% CI)
Bisoprolol				
1 (10/10 mg vs 10+10 mg)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	641,001 (16,2)	636,360 (16,6)	100,90 (98,29-103,57)
	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	674,730 (17,8)	671,134 (17,6)	100,32 (97,89-103,44)
	C _{max} (ng/ml)	42,844 (18,5)	41,774 (19,3)	102,70 (99,80-105,67)
	T _{1/2} (h)	10,67 (10,67)	10,90 (15,9)	—
	T _{max} (h)*	2,33 (0,83-6,00)	2,33 (0,83-5,00)	—
2 (5/10 mg vs 5+10 mg)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	662,128 (15,5)	643,441 (15,3)	102,86 (100,66-105,11)
	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	696,753 (16,9)	675,687 (16,2)	103,01 (100,72-105,35)
	C _{max} (ng/ml)	44,606 (15,3)	43,280 (20,7)	103,89 (100,52-107,36)
	T _{1/2} (h)	10,81 (15,9)	10,68 (15,0)	—
	T _{max} (h)*	2,33 (0,83-6,00)	2,33 (0,83-6,00)	—
Ramipryl				
1 (10/10 mg vs 10+10 mg)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	16,059 (55,6)	16,775 (53,8)	94,24 (89,06-99,71)
	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	18,190 (54,2)	19,708 (53,2)	95,73 (88,68-103,33)
	C _{max} (ng/ml)	21,740 (65,8)	23,517 (56,9)	88,77 (79,92-98,60)
	T _{1/2} (h)	2,32 (51,2)	2,17 (38,9)	—
	T _{max} (h)*	0,50 (0,33-1,67)	0,50 (0,33-1,33)	—
2 (5/10 mg vs 5+10 mg)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	7,836 (46,9)	7,640 (44,7)	101,75 (95,45-108,46)
	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	8,564 (50,0)	8,433 (52,3)	100,02 (89,98-111,19)
	C _{max} (ng/ml)	10,694 (54,5)	11,035 (41,4)	93,15 (85,09-101,97)
	T _{1/2} (h)	1,68 (77,5)	1,39 (69,4)	—
	T _{max} (h)*	0,50 (0,33-1,67)	0,50 (0,33-0,83)	—
Ramiprylat				
1 (10/10 mg vs 10+10 mg)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/ml)	231,631 (29,5)	231,373 (27,7)	99,54 (96,46-102,70)
	C _{max} (ng/ml)	25,384 (55,5)	25,250 (50,7)	96,95 (91,55-102,67)
	T _{max} (h)*	2,42 (1,33-6,00)	2,33 (1,33-6,00)	—
2 (5/10 mg vs 5+10 mg)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/ml)	126,648 (22,5)	125,093 (18,5)	100,06 (97,52-102,65)
	C _{max} (ng/ml)	8,158 (60,0)	7,893 (52,2)	99,70 (94,22-105,49)
	T _{max} (h)*	3,00 (1,67-8,00)	3,00 (1,33-6,03)	—

FDC - stała kombinacja dawek (ang. *fixed-dose combination*); AUC_{0-T} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu; AUC₀₋₇₂ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 h; C_{max} – maksymalne stężenie leku; T_{max} - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku; T_{1/2} (T_{half}) - czas potrzebny, aby stężenie leku w osoczu zmniejszyło się o połowę w fazie eliminacji; AUC_{0-∞} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do niekonczoności.

*mediana (minimum - maksimum).

Ogólnie rzecz biorąc, produkty były dobrze tolerowane przez zdrowych uczestników. Żaden uczestnik nie doświadczył ciężkiego zdarzenia TEAE w żadnym z trzech badań.

Wnioski

Podsumowując, na podstawie wyników uzyskanych z jednego badania oceniającego biorównoważność połączenia ramipryl/bisoprolol w jednej tabletkie względem uwzględnionej technologii opcjonalnej, wykazano że preparat dwuskładnikowy w postaci jednej tabletki jest biorównoważny względem terapii za pomocą dwóch substancji podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach. W

zidentyfikowanym badaniu zaznaczono, że oba oceniane preparaty (preparat dwuskładnikowy w postaci jednej tabletki vs dwie oddzielne tabletki zawierające 2 substancje), były dobrze tolerowane przez osoby biorące udział w badaniu. Odnotowane zdarzenia (zarówno w grupie badanego leku jak i w ramieniu referencyjnym), miały umiarkowany lub łagodny stopień nasilenia.

Zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich wytycznych (wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2024 roku, wytyczne European Society of Hypertension z 2024 roku, wytyczne European Society of Cardiology z 2024 roku wytyczne American Heart Association, American College of Cardiology, American Association of Nurse Practitioners, American Academy of Physician Associates, Association of Black Cardiologists, American College of Clinical Pharmacy, American College of Preventive Medicine, American Geriatrics Society, American Medical Association, American Society for Preventive Cardiology, National Medical Association, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society of General Internal Medicine z 2025 roku) zwrócono szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC, tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych) SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol), jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

Zamieszczony w Tab. 2 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Ladinorm].

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym: • u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub • u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego). U pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.
Interwencja (I)	Dwuskładnikowy preparat złożony w postaci jednej tabletki o składzie identycznym jak preparat Ladinorm®: • Ramipryl/bisoprolol, 5 mg/5 mg, • Ramipryl/bisoprolol, 5 mg/10 mg, • Ramipryl/bisoprolol, 10 mg/5 mg, • Ramipryl/bisoprolol, 10 mg/10 mg.
Komparator (C)	Ramipryl i bisoprolol podawane w dwóch osobnych preparatach w dawkach jak w produkcie Ladinorm®: • Ramipryl + bisoprolol, 5 mg + 5 mg,

	• Ramipryl + bisoprolol, 5 mg + 10 mg, • Ramipryl + bisoprolol, 10 mg + 5 mg, • Ramipryl + bisoprolol, 10 mg + 10 mg.
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: • zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); • odpowiedź na leczenie. Parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych terapii. Jakość życia. W zakresie bezpieczeństwa: • wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.
Typ badań (S)	• Badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. • Opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury. • Efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

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

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE 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> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 07.11.2025.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym: • u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub • u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego). U pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach. Badania z zakresu biorównoważności: badania na zdrowych ochotnikach.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku.
Interwencja	Dwuskładnikowy preparat złożony w postaci jednej tabletki o składzie identycznym jak preparat Ladinorm®: • Ramipryl/bisoprolol, 5 mg/5 mg, • Ramipryl/bisoprolol, 5 mg/10 mg, • Ramipryl/bisoprolol, 10 mg/5 mg, • Ramipryl/bisoprolol, 10 mg/10 mg.	Badania, w których nie oceniano wnioskowanej interwencji.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	Ramipryl i bisoprolol podawane w dwóch osobnych preparatach w dawkach jak w produkcie Ladinorm®: • Ramipryl + bisoprolol, 5 mg + 5 mg, • Ramipryl + bisoprolol, 5 mg + 10 mg, • Ramipryl + bisoprolol, 10 mg + 5 mg, • Ramipryl + bisoprolol, 10 mg + 10 mg.	Badania, w których nie oceniano połączenia ramipryl + bisoprolol. Badania, których nie można było uwzględnić w ramach ewentualnego porównania pośredniego ze względu na brak wspólnego komparatora.
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: • zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); • odpowiedź na leczenie. Parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych terapii. Jakość życia. W zakresie bezpieczeństwa: • wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i>): - prospektywne; - retrospektywne; - obserwacyjne; - bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOWANE] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDAKTOWANE] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących

z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.1, w toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie

* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

† Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem. W zakresie analizy skuteczności omówiono wyniki badań oceniających biorównoważność. Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej. Nie szacowano własnych statystyk, wykorzystano jedynie dane raportowane przez autorów poszczególnych badań.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.1, w toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem. W zakresie analizy skuteczności omówiono wyniki badań oceniających biorównoważność. Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej. Nie szacowano własnych statystyk, wykorzystano jedynie dane raportowane przez autorów poszczególnych badań.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii ramiprylem/bisoprololem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 1 131 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 2 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono jedno badanie z zakresu biorównoważności dotyczące zastosowania ramiprylu/bisoprololu.

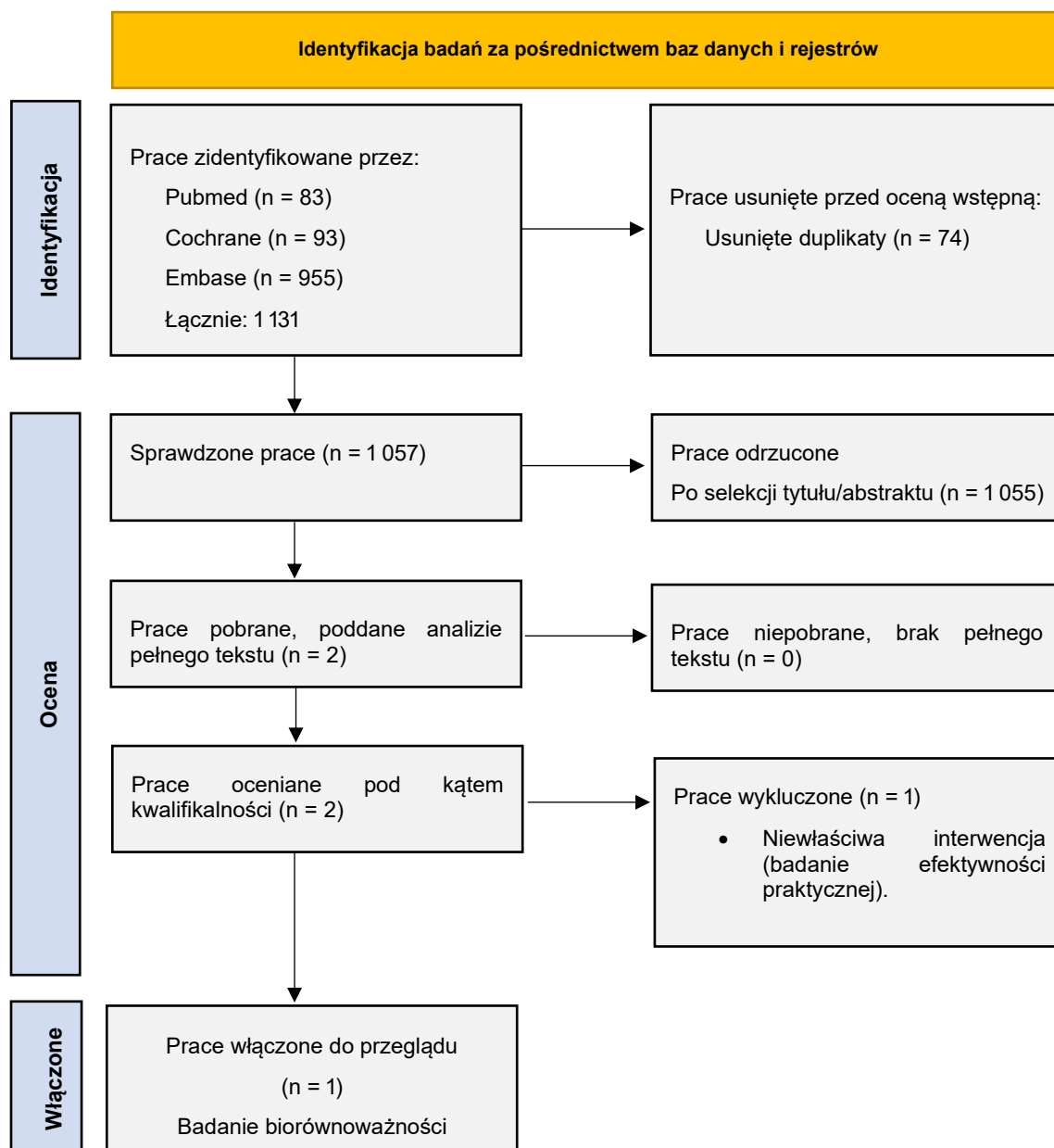
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ramiprylu/bisoprololu włączono:

- Sus 2022.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania –diagram PRISMA.



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

W celu identyfikacji opracowań wtórnych, dodatkowo przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, tj.:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- HAS (*Haute Autorité de Santé*);
- IQWiG/G-BA (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsamer Bundesausschuss*).

W przypadku przeszukiwania stron agencji jako słowa kluczowe zastosowano: ramipryl i bisoprolol. Poszukiwano jedynie raportów opublikowanych w języku angielskim lub polskim przy uwzględnieniu kryteriów włączenia opisanych w rozdziale 2.2. Data przeszukania stron agencji: 12.11.2025.

W toku przeszukiwania powyżej wymienionych stron, nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych, które dotyczyłyby wnioskowanej interwencji.

3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 badanie oceniające biorównoważność preparatu dwuskładnikowego w postaci jednej tabletki względem uwzględnionej technologii opcjonalnej, które szczegółowo opisano Aneksach 5-9. W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania Sus 2022 Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Zentiva, k.s., Prague, Czech Republic	Badanie: Dwa badania bioekwiwalencji oraz jedno badanie interakcji farmakokinetycznej dla tabletki bisoprolol/ramipryl vs. bisoprolol + ramipryl w dwóch oddzielnych tabletkach. Badania otwarte, randomizowane, jednośrodkowe, krzyżowe. Interwencja Badania 1 i 2 Tabletki bisoprolol/ramipryl (dwóch sił: 10/10 mg i 10/5 mg) Badanie 3 Trzy leczenia: bisoprolol 10 mg samodzielnie, ramipryl 10 mg samodzielnie, oraz bisoprolol 10 mg + ramipryl 10 mg razem. Komparator Badania 1 i 2	Kryteria włączenia • Zdrowi, niepalący mężczyźni i kobiety w wieku od 18 do 50 lat (badanie 1 i 2) oraz do 60 lat (badanie 3) o wskaźniku masy ciała (BMI) w zakresie od 18 do 30 kg/m² (włącznie). • Kobiety musiały być niezdolne do posiadania potomstwa (tzn. o niepłodnym potencjale rozrodczym). Kryteria wykluczenia • Tętno w pozycji siedzącej było niższe niż 60 uderzeń na minutę lub ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej niższe niż 105/60 mmHg. • Udokumentowana nadwrażliwość na którykolwiek z leków badanych.	Ocena biorównoważności: • C_{max}. • T_{max}. • AUC_{0-T}. • λ_z. • $AUC_{0-\infty}$. • $t_{1/2}$ (T_{half}). • AUC_{0-72}. Pozostałe parametry • Zdarzenia niepożądane. • Wyniki badań laboratoryjnych (hematologia, biochemia ogólna i analiza moczu), pomiary parametrów życiowych, wyniki badania fizykalnego. • Stosowanie jednocześnie przyjmowanych leków.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Tabletki bisoprolol 10 mg + ramipryl (10 mg lub 5 mg) Czas obserwacji <u>Badania 1 i 2</u> 2 okresy leczenia + 21-dniowy okres wyptukania <u>Badanie 3</u> 3 okresy leczenia + 21-dniowe okresy wyptukania Hipoteza Non-Inferiority/Equivalence	- Dodatni wynik testu przesiewowego w kierunku wirusa HIV (Ag/Ab Combo), antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub wirusa zapalenia wątroby typu C. - Występowanie lub historia istotnych chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, krwiotwórczego, neurologicznego, psychiatrycznego, endokrynnego, immunologicznego, dermatologicznego, żołądkowo-jelitowego, wątroby lub nerek. - Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. - Udział w innym badaniu klinicznym. - Wcześniejsze otrzymywanie produktów zawierających bisoprolol lub ramipryl. - Oddanie 50 ml lub więcej krwi w ciągu 28 dni przed pierwszym podaniem dawki badanego leku. - Stosowanie leków na receptę i bez recepty (w tym witamin, preparatów ziołowych i suplementów diety) było zabronione odpowiednio na 28 i 7 dni przed pierwszym podaniem badanego leku. - Spożycie żywności lub napojów zawierających ksantyny, grejpfruty i/lub pomelo było zabronione przez 48 godzin przed podaniem badanego leku. - Spożywanie alkoholu nie było dozwolone przez 48 godzin przed każdym podaniem oraz w trakcie każdego okresu badania. Liczba pacjentów (randomizowani/analiza farmakokin./analiza bezp.) <u>Badanie 1</u> 64 /62/64 <u>Badanie 2</u> 64 /58/64	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Badanie 3 30 / 29/30	

BMI- wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); HIV Ag/Ab Combo- test kombinowany na obecność antygenu i przeciwciał wirusa HIV (ludzkiego wirusa niedoboru odporności) (ang. *Human Immunodeficiency Virus Antigen/Antibody Combination Test*).

3.4 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono 6, najistotniejszy z punktu widzenia jednostki chorobowej punktów końcowych:

- C_{max} – maksymalne stężenie leku [ng/ml];
- AUC_{0-t} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu [ng*h/ml];

- $AUC_{0-\infty}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do nieskończoności [$ng \cdot h/ml$];
- AUC_{0-72} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 h, punkt końcowy oceniany w przypadku leków o długim okresie półtrwania w fazie eliminacji [$ng \cdot h/ml$];
- T_{max} - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu [h];
- $T_{1/2}$ (T_{half}) - czas potrzebny, aby stężenie leku w osoczu zmniejszyło się o połowę w fazie eliminacji [h].

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem.

Wnioskowane wskazanie dotyczy stosowania leku Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol), jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach. W związku z powyższym ważnym aspektem oceny wnioskowanego leku jest uwzględnienie parametrów farmakokinetycznych dotyczących biorównoważności stosowania połączenia ramiprylu i bisoprololu w jednej tabletkie oraz skojarzenia ramiprylu i bisoprololu w 2 osobnych tabletkach. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA) – wytyczne z zakresu projektowania badań klinicznych dotyczących produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia, podkreślono, że podstawowym celem stosowania produktów złożonych w ramach terapii substytucyjnej jest zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych przez pacjenta, co z kolei może przyczynić się do poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych [EMA 2016]. W przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym

samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej do analizy włączono 1 badanie, w ramach którego oceniono biorównoważność wnioskowanego preparatu względem przyjętej technologii opcjonalnej – badania przeprowadzone w grupie zdrowych ochotników. W zidentyfikowanym badaniu oceniano parametry farmakokinetyczne wyszczególnione w wytycznych EMA [EMA 2010] dotyczących projektowania badań z zakresu biorównoważności, tj. pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu [AUC, (ang. *area under the curve*)], maksymalne stężenie leku w osoczu [*C_{max}*, (ang. *maximum plasma concentration*)] oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu [*T_{max}*, (ang. *time until C_{max} is reached*)].

Ponadto w oparciu o badanie dotyczące biorównoważności, w październiku 2025, produkt leczniczy Polpril Plus® (jedna tabletka dwuskładnikowa: ramipryl/indapamid), uzyskał pozytywną opinię Prezesa AOTMiT [Polpril Plus 2025]. Produkt leczniczy Polpril Plus®, oceniany był w zbliżonym wskazaniu, leczenie nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Jak opisano w rozdziale 3.1 w toku przeszukiwania baz danych oraz dodatkowych źródeł, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem (szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w rozdziale 3.1).

W toku przeszukiwania baz danych i rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano badanie oceniające biorównoważność wnioskowanej interwencji względem uwzględnionej technologii opcjonalnej. Uwzględniono badanie Sus 2022, w którym porównano jedną tabletkę: ramipryl/bisoprolol 10/10 mg oraz 5/10 mg z dwiema tabletkami zawierającymi dwie substancje.

Badanie 1 i 2 obejmowało dwa okresy leczenia, natomiast badanie 3 obejmowało trzy okresy leczenia. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej badany lek lub jeden z leków opcjonalnych. W kolejnym etapie (dwóch etapach w przypadku badania 3) każdy uczestnik otrzymywał inne leki, tak aby w trakcie całego badania przyjąć dwa różne schematy leczenia (trzy schematy w przypadku badania 3). Przerwa między okresami leczenia wynosiła 21 dni.

W analizie uwzględniono następujące punkty farmakokinetyczne:

- $C_{\max}$ – maksymalne stężenie leku [ng/ml];
- AUC_{0-t} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu [ng*h/ml];
- $AUC_{0-\infty}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do nieskończoności [ng*h/ml];
- AUC_{0-72} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 h, punkt końcowy oceniany w przypadku leków o długim okresie półtrwania w fazie eliminacji [ng*h/ml];
- $T_{\max}$ - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu [h];
- $T_{1/2}$ (T_{half}) - czas potrzebny, aby stężenie leku w osoczu zmniejszyło się o połowę w fazie eliminacji [h].

4.1 Ocena biorównoważności

4.1.1 Sus 2022

W Tab. 7 podsumowano wyniki z zakresu ocenianych parametrów farmakokinetycznych w badaniu Sus 2022. Wyniki przedstawiono dla każdej poszczególniej substancji uwzględnionej w ocenianym preparacie (preparat dwuskładnikowy w postaci jednej tabletki) i preparaty opcjonalne (dwie oddzielne tabletki).

Poszczególne oceniane parametry miały zbliżone wartości zarówno w przypadku ramienia ocenianej interwencji jak i ramienia opcjonalnego.

Biorównoważność terapii testowej i opcjonalnej była oceniana na podstawie 90% przedziałów ufności dla oszacowań średnich geometrycznych stosunków pomiędzy podstawowymi parametrami farmakokinetycznymi dla ramiprylu, ramiprylatu i bisoprololu, w odniesieniu do standardowego zakresu biorównoważności wynoszącego od 80,00% do 125,00%.

Zakres ten dotyczył następujących parametrów: AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ oraz C_{max} dla ramiprylu i bisoprololu oraz AUC_{0-72} oraz C_{max} dla ramiprylatu – patrz Tab. 7.

Produkt badany w porównaniu z produktami opcjonalnymi spełnia kryteria biorównoważności w odniesieniu do każdego parametru.

Wyniki dotyczące interakcji farmakokinetycznych przedstawiono w Tab. 8. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki bisoprololu i ramiprylu po 10 mg skutkowało porównywalnymi wartościami C_{max} i AUC zarówno dla bisoprololu jak i ramiprylu, bez istotnej interakcji farmakokinetycznej w porównaniu z podaniem tych leków osobno. Potwierdzają to wartości średnich geometrycznych stosunków mieszczące się w zakresie:

- 102,18%-102,45% dla bisoprololu oraz
- 102,88%-108,01% dla ramiprylu.

Ekspozycja na aktywny metabolit ramiprylat - nie była istotnie wpływana przez obecność bisoprololu, z wartościami średnich geometrycznych stosunków w zakresie 95,74%-99,15% odpowiednio dla C_{max} i AUC_{0-72} .

Wszystkie 90% przedziały ufności mieściły się w granicach wcześniej określonych kryteriów braku interakcji, tj. 80%-125%.

Tab. 7. Ocena biorównoważności w badaniu 1 i 2.

Badanie	Parametr	FDC Ramipryl/bisoprolol Średnia arytmetyczna (współczynnik zmienności)	Ramipryl + bisoprolol Średnia arytmetyczna (współczynnik zmienności)	Średnia najmniejszych kwadratów (90% CI)
Bisoprolol				
1 (10/10 mg vs 10+10 mg)	AUC_{0-t} (ng·h/ml)	641,001 (16,2)	636,360 (16,6)	100,90 (98,29-103,57)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	674,730 (17,8)	671,134 (17,6)	100,32 (97,89-103,44)
	C_{max} (ng/ml)	42,844 (18,5)	41,774 (19,3)	102,70 (99,80-105,67)
	$T_{1/2}$ (h)	10,67 (10,67)	10,90 (15,9)	—
	T_{max} (h)*	2,33 (0,83-6,00)	2,33 (0,83-5,00)	—
2 (5/10 mg vs 5+10 mg)	AUC_{0-t} (ng·h/ml)	662,128 (15,5)	643,441 (15,3)	102,86 (100,66-105,11)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	696,753 (16,9)	675,687 (16,2)	103,01 (100,72-105,35)
	C_{max} (ng/ml)	44,606 (15,3)	43,280 (20,7)	103,89 (100,52-107,36)
	$T_{1/2}$ (h)	10,81 (15,9)	10,68 (15,0)	—
	T_{max} (h)*	2,33 (0,83-6,00)	2,33 (0,83-6,00)	—
Ramipryl				
1 (10/10 mg vs 10+10 mg)	AUC_{0-t} (ng·h/ml)	16,059 (55,6)	16,775 (53,8)	94,24 (89,06-99,71)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	18,190 (54,2)	19,708 (53,2)	95,73 (88,68-103,33)
	C_{max} (ng/ml)	21,740 (65,8)	23,517 (56,9)	88,77 (79,92-98,60)
	$T_{1/2}$ (h)	2,32 (51,2)	2,17 (38,9)	—
	T_{max} (h)*	0,50 (0,33-1,67)	0,50 (0,33-1,33)	—

Badanie	Parametr	FDC Ramipryl/bisoprolol Średnia arytmetyczna (współczynnik zmienności)	Ramipryl + bisoprolol Średnia arytmetyczna (współczynnik zmienności)	Średnia najmniejszych kwadratów (90% CI)
2 (5/10 mg vs 5+10 mg)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	7,836 (46,9)	7,640 (44,7)	101,75 (95,45-108,46)
	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	8,564 (50,0)	8,433 (52,3)	100,02 (89,98-111,19)
	C _{max} (ng/ml)	10,694 (54,5)	11,035 (41,4)	93,15 (85,09-101,97)
	T _{1/2} (h)	1,68 (77,5)	1,39 (69,4)	—
	T _{max} (h)*	0,50 (0,33-1,67)	0,50 (0,33-0,83)	—
Ramiprylat				
1 (10/10 mg vs 10+10 mg)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/ml)	231,631 (29,5)	231,373 (27,7)	99,54 (96,46-102,70)
	C _{max} (ng/ml)	25,384 (55,5)	25,250 (50,7)	96,95 (91,55-102,67)
	T _{max} (h)*	2,42 (1,33-6,00)	2,33 (1,33-6,00)	—
2 (5/10 mg vs 5+10 mg)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/ml)	126,648 (22,5)	125,093 (18,5)	100,06 (97,52-102,65)
	C _{max} (ng/ml)	8,158 (60,0)	7,893 (52,2)	99,70 (94,22-105,49)
	T _{max} (h)*	3,00 (1,67-8,00)	3,00 (1,33-6,03)	—

FDC - stała kombinacja dawek (ang. *fixed-dose combination*); AUC_{0-T} — pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu; AUC₀₋₇₂ — pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 h; C_{max} — maksymalne stężenie leku; T_{max} - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku; T_{1/2} (T_{half}) - czas potrzebny, aby stężenie leku w osoczu zmniejszyło się o połowę w fazie eliminacji; AUC_{0-∞} — pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do niekonczoneści.

*mediana (minimum - maksimum).

Tab. 8. Ocena interakcji farmakokinetycznych w badaniu 3.

Parametr	Ramipryl 10 mg + bisoprolol 10 mg Średnia arytmetyczna (współczynnik zmienności)	Ramipryl 10 mg lub bisoprolol 10 mg Średnia arytmetyczna (współczynnik zmienności)	Średnia najmniejszych kwadratów (90% CI)
Bisoprolol			
AUC _{0-t} (ng·h/ml) n=29	751,044 (20,2)	732,301 (18,5)	102,18 (100,22-104,18)
AUC _{0-∞} (ng·h/ml) n=29	798,707 (20,7)	776,722 (18,5)	102,35 (100,17-104,56)
C _{max} (ng/ml) n=29	43,526 (19,4)	42,638 (21,4)	102,45 (99,29-105,71)
T _{max} (h)* n=29	2,50 (1,00-5,00)	2,33 (1,00-5,00)	-
T _{1/2} (h) n=29	11,32 (12,6)	11,20 (13,3)	-
Ramipryl			
AUC _{0-t} (ng·h/ml) n=28	18,032 (34,6)	17,121 (34,0)	108,01 (93,38-124,93)
AUC _{0-∞} (ng·h/ml) n=12	18,741 (29,8)	18,129 (31,3)	105,54 (96,68-115,21)
C _{max} (ng/ml) n=28	25,606 (48,7)	24,053 (40,6)	102,88 (88,49-119,62)
T _{max} (h)* n=28	0,50 (0,33-0,83)	0,50 (0,33-0,83)	-
T _{1/2} (h) n=12	1,91 (53,0)	2,03 (42,4)	-
Ramiprylat			
AUC ₀₋₇₂ (ng·h/ml) n=28	208,160 (21,9)	211,528 (27,4)	99,15 (94,13-104,43)
C _{max} (ng/ml) n=28	21,602 (49,4)	24,108 (67,2)	95,74 (84,61-108,34)
T _{max} (h)* n=28	2,50 (1,33-5,00)	2,50 (1,33-6,00)	-

Parametr	Ramipryl 10 mg + bisoprolol 10 mg Średnia arytmetyczna (współczynnik zmienności)	Ramipryl 10 mg lub bisoprolol 10 mg Średnia arytmetyczna (współczynnik zmienności)	Średnia najmniejszych kwadratów (90% CI)
----------	---	---	--

AUC_{0-T} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu; AUC₀₋₇₂ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 h; C_{max} – maksymalne stężenie leku; T_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku; T_{1/2} (T_{half}) – czas potrzebny, aby stężenie leku w osoczu zmniejszyło się o połowę w fazie eliminacji; AUC_{0-∞} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do niekonńczoności.

*mediana (minimum - maksimum).

4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa dwuskładnikowego preparatu w jednej tabletce: ramipryl/bisoprolol względem komparatora, tj. dwóch wyżej wymienionych substancji podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o zidentyfikowane badanie z zakresu biorównoważności – badanie przeprowadzone w grupie zdrowych ochotników.

Większość zdarzeń TEAE występujących podczas badań uznano za związane z leczeniem. Zdarzenia TEAE miały charakter łagodny lub umiarkowany pod względem nasilenia. Ogólnie, żaden uczestnik nie doświadczył ciężkiego zdarzenia TEAE w żadnym z trzech badań. Wszystkie zdarzenia TEAE występujące podczas badań zostały rozwiązane lub ustąpiły do końca badania, z wyjątkiem jednego przypadku o nieznanym wyniku, ponieważ uczestnik został utracony w obserwacji w trakcie badania 2.

Tab. 9. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Sus 2022.

Parametr	Badanie 1		Badanie 2		Badanie 3		
	FDC Ramipryl/ Bisoprolol (10/10 mg)	Ramipryl + Bisoprolol (10 mg + 10 mg)	FDC Ramipryl/ Bisoprolol (5/10 mg)	Ramipryl + Bisoprolol (5 mg + 10 mg)	Bisoprolol 10 mg	Ramipryl 10 mg	Ramipryl + Bisoprolol (10 mg + 10 mg)
Liczba zgłoszonych TEAEs, n	17	17	10	20	8	6	8
Uczestnicy z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym związanym z lekiem, n (%)	8 (12,9%)	10 (15,6%)	4 (6,6%)	9 (14,8%)	4 (13,8%)	3 (10,7%)	5 (16,7%)
TEAEs związane z leczeniem							
Tak, n (%)	16 (94,1%)	16 (94,1%)	7 (70,0%)	14 (70,0%)	5 (62,5%)	5 (83,3%)	6 (75,0%)
Nie, n (%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	3 (30,0%)	6 (30,0%)	3 (37,5%)	1 (16,7%)	2 (25,0%)
Nasilenie TEAEs							
Łagodne, n (%)	16 (94,1%)	14 (82,4%)	9 (90,0%)	18 (90,0%)	8 (100,0%)	6 (100,0%)	8 (100,0%)
Umiarkowane, n (%)	1 (5,9%)	3 (17,6%)	1 (10,0%)	2 (10,0%)	0	0	0

Parametr	Badanie 1		Badanie 2		Badanie 3		
	FDC Ramipryl/ Bisoprolol (10/10 mg)	Ramipryl + Bisoprolol (10 mg + 10 mg)	FDC Ramipryl/ Bisoprolol (5/10 mg)	Ramipryl + Bisoprolol (5 mg + 10 mg)	Bisoprolol 10 mg	Ramipryl 10 mg	Ramipryl + Bisoprolol (10 mg + 10 mg)
Ciężkie, n (%)	0	0	0	0	0	0	0

FDC - stała kombinacja dawek (ang. *fixed-dose combination*); TEAE - zdarzenie niepożądane występujące po rozpoczęciu leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa

5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 10.) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania substancji bisoprolol fumarate oraz ramipryl przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 10. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 12.11.2025) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	0
Choroby serca	0
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby ucha i błędnika	1
Choroby endokrynologiczne	0
Choroby oka	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3
Choroby wątroby i dróg żółciowych	0
Choroby układu odpornościowego	0
Infekcje i choroby pasożytnicze	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0
Odchylenia w parametrach badań	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Choroby układu nerwowego	3
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiczne	2
Choroby nerek i układu moczowego	0
Choroby układu rozrodczego i piersi	1

Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4
Choroby skóry i tkanki podskórnej	3
Zaburzenia społeczne	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	0
Choroby naczyniowe	0
ŁĄCZNIE	15

5.1.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania substancji bisoprolol oraz ramipryl. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 11.).

Tab. 11. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 12.11.2025) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	0
Choroby serca	0
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby ucha i błędnika	0
Choroby endokrynologiczne	0
Choroby oka	0
Zaburzenia żółdkowo-jelitowe	2
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3
Choroby wątroby i dróg żółciowych	0
Choroby układu odpornościowego	0
Infekcje i choroby pasożytnicze	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0
Odchylenia w parametrach badań	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Choroby układu nerwowego	3
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiczne	0

Choroby nerek i układu moczowego	0
Choroby układu rozrodczego i piersi	0
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1
Zaburzenia społeczne	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	0
Choroby naczyniowe	0

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W toku przeszukiwań baz danych i rejestrów klinicznych nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol), jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem.

W analizie uwzględniono wyniki badania oceniającego biorównoważność. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych EMA – wytyczne z zakresu projektowania badań klinicznych dotyczących produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia, podkreślono, że w przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy omówiono wyniki raportowane w zidentyfikowanym badaniu z zakresu oceny biorównoważności.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego oraz badania, w którym oceniono wnioskowaną interwencję w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Badanie uwzględnione w ramach oceny biorównoważności oceniono na niosące niskie ryzyko błędu systematycznego.

Wyniki raportowane w badaniu oceniającym biorównoważność

Produkt badany w porównaniu z produktami opcjonalnymi spełnia kryteria biorównoważności w odniesieniu do szybkości i zakresu wchłaniania ramiprylu, ramiprylatu oraz bisoprololu.

Tab. 12. Podsumowanie wyników uzyskanych w badaniach oceniających biorównoważność – ocena biorównoważności.

Badanie	Parametr	FDC Ramipryl/bisoprolol Średnia arytmetyczna (współczynnik zmienności)	Ramipryl + bisoprolol Średnia arytmetyczna (współczynnik zmienności)	Średnia najmniejszych kwadratów (90% CI)
Bisoprolol				
1 (10/10 mg vs 10+10 mg)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	641,001 (16,2)	636,360 (16,6)	100,90 (98,29-103,57)
	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	674,730 (17,8)	671,134 (17,6)	100,32 (97,89-103,44)
	C _{max} (ng/ml)	42,844 (18,5)	41,774 (19,3)	102,70 (99,80-105,67)
	T _½ (h)	10,67 (10,67)	10,90 (15,9)	—
	T _{max} (h)*	2,33 (0,83-6,00)	2,33 (0,83-5,00)	—
2 (5/10 mg vs 5+10 mg)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	662,128 (15,5)	643,441 (15,3)	102,86 (100,66-105,11)
	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	696,753 (16,9)	675,687 (16,2)	103,01 (100,72-105,35)
	C _{max} (ng/ml)	44,606 (15,3)	43,280 (20,7)	103,89 (100,52-107,36)
	T _½ (h)	10,81 (15,9)	10,68 (15,0)	—
	T _{max} (h)*	2,33 (0,83-6,00)	2,33 (0,83-6,00)	—
Ramipryl				
1 (10/10 mg vs 10+10 mg)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	16,059 (55,6)	16,775 (53,8)	94,24 (89,06-99,71)
	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	18,190 (54,2)	19,708 (53,2)	95,73 (88,68-103,33)
	C _{max} (ng/ml)	21,740 (65,8)	23,517 (56,9)	88,77 (79,92-98,60)
	T _½ (h)	2,32 (51,2)	2,17 (38,9)	—
	T _{max} (h)*	0,50 (0,33-1,67)	0,50 (0,33-1,33)	—
2 (5/10 mg vs 5+10 mg)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	7,836 (46,9)	7,640 (44,7)	101,75 (95,45-108,46)
	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	8,564 (50,0)	8,433 (52,3)	100,02 (89,98-111,19)
	C _{max} (ng/ml)	10,694 (54,5)	11,035 (41,4)	93,15 (85,09-101,97)
	T _½ (h)	1,68 (77,5)	1,39 (69,4)	—
	T _{max} (h)*	0,50 (0,33-1,67)	0,50 (0,33-0,83)	—
Ramiprylat				
1 (10/10 mg vs 10+10 mg)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/ml)	231,631 (29,5)	231,373 (27,7)	99,54 (96,46-102,70)
	C _{max} (ng/ml)	25,384 (55,5)	25,250 (50,7)	96,95 (91,55-102,67)
	T _{max} (h)*	2,42 (1,33-6,00)	2,33 (1,33-6,00)	—
2 (5/10 mg vs 5+10 mg)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/ml)	126,648 (22,5)	125,093 (18,5)	100,06 (97,52-102,65)
	C _{max} (ng/ml)	8,158 (60,0)	7,893 (52,2)	99,70 (94,22-105,49)
	T _{max} (h)*	3,00 (1,67-8,00)	3,00 (1,33-6,03)	—

Badanie	Parametr	FDC Ramipryl/bisoprolol Średnia arytmetyczna (współczynnik zmienności)	Ramipryl + bisoprolol Średnia arytmetyczna (współczynnik zmienności)	Średnia najmniejszych kwadratów (90% CI)
---------	----------	--	--	---

FDC - stała kombinacja dawek (ang. *fixed-dose combination*); AUC_{0-T} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu; AUC_{0-72} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 h; C_{max} – maksymalne stężenie leku; T_{max} - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku; $T_{1/2}$ (T_{half}) - czas potrzebny, aby stężenie leku w osoczu zmniejszyło się o połowę w fazie eliminacji; $AUC_{0-∞}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do niekonczoneści.

*mediana (minimum - maksimum).

Ogólnie rzecz biorąc, produkty były dobrze tolerowane przez zdrowych uczestników. Żaden uczestnik nie doświadczył ciężkiego zdarzenia TEAE w żadnym z trzech badań.

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem. W analizie uwzględniono wyniki badania dotyczącego biorównoważności. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych EMA (wytyczne z zakresu projektowania badań klinicznych w leczeniu nadciśnienia), podkreślono, że w przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy omówiono wyniki raportowane w badaniu z zakresu oceny biorównoważności. Ponadto w oparciu o badanie dotyczące biorównoważności, w październiku 2025, produkt leczniczy Polpril Plus® (jedna tabletka dwuskładnikowa: ramipryl/indapamid), uzyskał pozytywną opinię Prezesa AOTMiT [Polpril Plus 2025]. Produkt leczniczy Polpril Plus®, oceniany był w zbliżonym wskazaniu, leczenie nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.
- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, dotyczącego porównania preparatu złożonego ramipryl/bisoprolol względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami ramipryl i bisoprolol – brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami.
- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności praktycznej.

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- W badaniu uwzględnionym w zakresie oceny biorównoważności, porównanie vs uwzględniony komparator, oceniano tylko dwie dawki preparatu dwuskładnikowego i adekwatnie uwzględniono takie same dawki dla komparatora (10/10 mg oraz 5/10 mg). Niniejszy wniosek dotyczy jeszcze dwóch prezentacji preparatu Ladinorm®, 10/5 mg mg, 5/5 mg, dla których nie zidentyfikowano żadnych badań z zakresu oceny biorównoważności. Przy czym należy przypuszczać, że wyniki dla tych dawek będą takie same jak w przypadku dawek dla których zidentyfikowano badania.

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, dotyczącego porównania preparatu złożonego ramipryl/bisoprolol względem terapii skojarzonej w dwóch oddzielnych preparatach (ramipryl+ bisoprolol) – brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami. Brak opracowań wtórnych wynika najprawdopodobniej z braku badań bezpośrednio porównujących preparat złożony z terapią skojarzoną za pomocą oddzielnych produktów preparatu złożonego czy też z braku badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.

Szereg badań, dotyczących innych połączeń leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, wskazuje, że terapia skojarzona ma istotny wpływ na poprawę wyników leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym również w zakresie istotnych klinicznych (tzw. twardych) punktów końcowych. W niemieckim badaniu START przeanalizowano zbiory danych dotyczących pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia i/lub chorób układu krążenia. W badaniu tym wykazano istotnie lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich w grupie pacjentów stosujących SPC co przełożyło się na lepsze wyniki leczenia. Współczynnik HR dla złożonego wyniku obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny był na korzyść schematu SPC: walsartan/amlodypina: HR=0,87 (95% CI: 0,84-0,91, $p \leq 0,001$); kandesartan/amlodypina: 0,77 (95% CI: 0,65-0,90, $p = 0,001$); walsartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: HR=0,68 (95% CI: 0,61-0,74, $p \leq 0,001$); ramipril/amlodypina: HR=0,80 (95% CI: 0,77-0,83, $p \leq 0,001$); kwas acetylosalicylowy /atorwastatyna/ramipril: HR=0,64 (95% CI: 0,47-0,88, $p = 0,005$). Dowodzi to, że w praktyce klinicznej schematy SPC wiążą się z mniejszą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i mniejszą śmiertelnością ogólną [Wilke 2022, Schmieder 2023].

7.4 Siła dowodów

Badanie pierwotne w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem złożonym wskazuje na wysoką ocenę siły dowodów. Analizę oparto na wynikach 1 randomizowanego badania klinicznego oceniającego biorównoważność wnioskowanej interwencji względem uwzględnionej technologii opcjonalnej. W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem. Zgodnie z

informacjami przedstawionymi w wytycznych EMA (wytyczne z zakresu projektowania badań klinicznych w leczeniu nadciśnienia), podkreślono, że w przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy omówiono wyniki raportowane w dwóch zidentyfikowanych badaniach z zakresu oceny biorównoważności.

W zidentyfikowanym badaniu oceniano parametry farmakokinetyczne wyszczególnione w wytycznych EMA [EMA 2010] dotyczących projektowania badań z zakresu biorównoważności, tj. pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu, maksymalne stężenie leku w osoczu oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu.

8 Wnioski

Podsumowując, na podstawie wyników uzyskanych z jednego badania oceniającego biorównoważność połączenia ramipryl/bisoprolol w jednej tabletkce względem uwzględnionej technologii opcjonalnej, wykazano że preparat dwuskładnikowy w postaci jednej tabletki jest biorównoważny względem terapii za pomocą dwóch substancji podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach. W zidentyfikowanym badaniu zaznaczono, że oba oceniane preparaty (preparat dwuskładnikowy w postaci jednej tabletki vs dwie oddzielne tabletki zawierające 2 substancje), były dobrze tolerowane przez osoby biorące udział w badaniu. Odnotowane zdarzenia (zarówno w grupie badanego leku jak i w ramieniu referencyjnym), miały umiarkowany lub łagodny stopień nasilenia.

Zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich wytycznych (wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2024 roku, wytyczne European Society of Hypertension z 2024 roku, wytyczne European Society of Cardiology z 2024 roku, wytyczne American Heart Association, American College of Cardiology, American Association of Nurse Practitioners, American Academy of Physician Associates, Association of Black Cardiologists, American College of Clinical Pharmacy, American College of Preventive Medicine, American Geriatrics Society, American Medical Association, American Society for Preventive Cardiology, National Medical Association, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society of General Internal Medicine z 2025 roku) zwrócono szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC, tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych) SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tab. 13. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 07.11.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Ramipril [MeSH]	2 184
#2	Ramipril [Text Word]	3 152
#3	HOE 498 [Text Word]	52
#4	HOE498 [Text Word]	11
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3 154
#6	Bisoprolol [MeSH]	1 288
#7	Bisoprolol [Text Word]	2 271
#8	Concor [Text Word]	86
#9	EMD 33512 [Text Word]	4
#10	CL 297939 [Text Word]	1
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2 338
#12	#5 AND #11	83

Tab. 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 07.11.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Ramipril] explode all trees	764
#2	Ramipril	1 591
#3	HOE 498	13
#4	#1 OR #2 OR #3	1 596
#5	MeSH descriptor: [Bisoprolol] explode all trees	483
#6	Bisoprolol	1 225
#7	Concor	38
#8	EMD 33512	1
#9	CL 297939	1
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	1 234
#11	#4 AND #10	93

Tab. 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Embase, 07.11.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'ramipril'/exp OR 'ramipril'	18 597
#2	'bisoprolol'/exp OR 'bisoprolol'	17 885

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	#1 AND #2	2 338
#4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	955

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.

Badania pierwotne

Tab. 16. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Sus 2022	Sus J, Huguet J, Bosak J, Setnik B, Hauser T, Sicard E. The bioequivalence of fixed-dose combination tablets of bisoprolol and ramipril and its drug-drug interaction potential. Clin Transl Sci. 2022 Jan;15(1):158-171.	Biorównoważność

Badania efektywności praktycznej

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności praktycznej spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Opracowania wtórne

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu opracowań wtórnych spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania efektywności praktycznej

Tab. 17. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Wilke 2022	Wilke T, Weisser B, Predel HG, Schmieder RE, Wassmann S, Gillesen A, Blettenberg J, Maywald U, Randerath O, Müller S, Böhm M. Effects of cardiovascular single pill combinations compared with identical multi-pill therapies on healthcare cost and utilization in Germany. J Comp Eff Res. 2022 Apr;11(6):411-422.	Niewłaściwa interwencja.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających założone kryteria włączenia i wykluczenia.

clinicaltrialsregister.eu

Nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 18. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Sus 2022	• Zdrowi, niepalący mężczyźni i kobiety w wieku od 18 do 50 lat (badanie 1 i 2) oraz do 60 lat (badanie 3) o wskaźniku masy ciała (BMI) w zakresie od 18 do 30 kg/m² (włącznie). • Kobiety musiały być niezdolne do posiadania potomstwa (tzn. o nieplodnym potencjale rozrodczym).	• Tętno w pozycji siedzącej było niższe niż 60 uderzeń na minutę lub ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej niższe niż 105/60 mmHg. • Udokumentowana nadwrażliwość na którykolwiek z leków badanych. • Dodatni wynik testu przesiewowego w kierunku wirusa HIV (Ag/Ab Combo), antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub wirusa zapalenia wątroby typu C. • Występowanie lub historia istotnych chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, krwiotwórczego, neurologicznego, psychiatrycznego, endokrynnego, immunologicznego, dermatologicznego, żołądkowo-jelitowego, wątroby lub nerek. • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. • Udział w innym badaniu klinicznym. • Wcześniejsze otrzymywanie produktów zawierających bisoprolol lub ramipryl. • Oddanie 50 ml lub więcej krwi w ciągu 28 dni przed pierwszym podaniem dawki badanego leku. • Stosowanie leków na receptę i bez recepty (w tym witamin, preparatów ziołowych i suplementów diety) było zabronione odpowiednio na 28 i 7 dni przed pierwszym podaniem badanego leku.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Spożycie żywności lub napojów zawierających ksantyny, grejpfruty i/lub pomelo było zabronione przez 48 godzin przed podaniem badanego leku. • Spożywanie alkoholu nie było dozwolone przez 48 godzin przed każdym podaniem oraz w trakcie każdego okresu badania.

BMI- wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); HIV Ag/ Ab Combo- test kombinowany na obecność antygenu i przeciwciał wirusa HIV (ludzkiego wirusa niedoboru odporności) (ang. *Human Immunodeficiency Virus Antigen/ Antibody Combination Test*).

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 19. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek (lata) [średnia (SD)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	BMI (kg/m ²) [średnia (SD)]	Wysokość (cm) [średnia (SD)]	Waga (kg) [średnia (SD)]	Rasa [n (%)]			
							Biała	Azjatycka	Inna	Czarna lub Afroamerykańska
Sus 2022	Badanie 1	38 (8)	63 (98,4)	26,2 (2,7)	176,3 (6,7)	81,3 (9,5)	54 (84,4)	2 (3,1)	3 (4,7)	5 (7,8)
	Badanie 2	35 (8)	63 (98,4)	25,7 (2,6)	175,0 (7,4)	78,8 (9,3)	48 (75,0)	3 (4,7)	4 (6,3)	9 (14,1)
	Badanie 3	43 (11)	25 (83,3)	26,1 (2,5)	172,1 (10,1)	77,4 (11,3)	27 (90,0)	2 (6,7)	0	1 (3,3)

BMI- wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 20. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie farmakokinetycznej [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]	
							Naruszenie protokołu	Wycofanie zgody
Sus 2022	Badanie 1	64	64	62	64	2	1 (50)	1 (50)
	Badanie 2	64	64	58	64	7	0	7 (100)
	Badanie 3	30	30	29	30	2	0	2 (100)

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 21. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Parametry farmakokinetyczne	
Punkty uwzględnione	
C_{max}	maksymalne stężenie leku w osoczu
T_{max}	czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu
AUC_{0-T}	(ang. <i>area under the curve</i>) parametr ukazujący pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu. Wyraża on miarę ogólnoustrojowej ekspozycji na lek. Im wartość większa, tym większa ilość leku została wchłonięta przez organizm.
$AUC_{0-\infty}$	(ang. <i>area under the curve</i>) parametr ukazujący pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu. Wyraża on miarę ogólnoustrojowej ekspozycji na lek. Im wartość większa, tym większa ilość leku została wchłonięta przez organizm. Czas od momentu podania do nieskonczoności.
$T_{1/2}$ (T_{half})	czas potrzebny, aby stężenie leku w osoczu zmniejszyło się o połowę w fazie eliminacji. Obliczony jako $\ln(2)/\lambda_z$.
AUC_{0-72}	(ang. <i>area under the curve</i>) parametr ukazujący pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu. Wyraża on miarę ogólnoustrojowej ekspozycji na lek. Im wartość większa, tym większa ilość leku została wchłonięta przez organizm. Czas od momentu podania do 72 godzin.
Punkty nieuwzględnione	
λ_z	stała szybkości eliminacji terminalnej fazy (końcowej) leku z osocza, oszacowana metodą regresji liniowej dla końcowej fazy liniowej wykresu logarytmu stężenia w funkcji czasu.
Bezpieczeństwo	
Punkty uwzględnione	
Zdarzenia niepożądane	odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi
Stosowanie jednocześnie przyjmowanych leków	
Punkty nieuwzględnione	
Wyniki badań laboratoryjnych (hematologia, biochemia ogólna i analiza moczu), pomiary parametrów życiowych, wyniki badania fizykalnego	

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

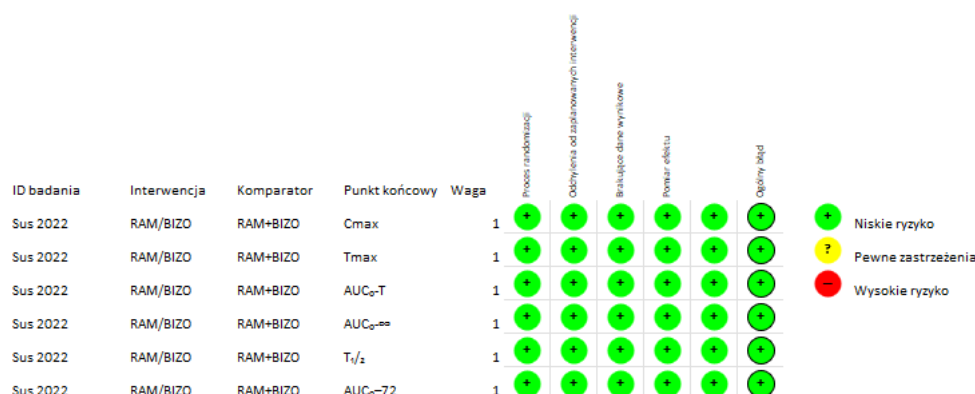
Tab. 22. Metodyka badań.

Badanie	Sus 2022
Metoda badania	Dwa badania bioekwiwalencji oraz jedno badanie interakcji farmakokinetycznej dla tabletki bisoprolol/ramipryl vs. bisoprolol + ramipryl w dwóch oddzielnych tabletkach. Badania otwarte, randomizowane.
Typ badania	Krzyżowe
Lokalizacja ośrodków	Wszystkie trzy badania przeprowadzone w jednej lokalizacji: Altasciences, Laval (Québec), Kanada.
Liczebność populacji (randomizowani/analiza farmakokin./analiza bezp.)	<u>Badanie 1</u> 64 /62/64 <u>Badanie 2</u> 64 /58/64 <u>Badanie 3</u> 30 /29/30
Czas obserwacji	<u>Badania 1 i 2</u> 2 okresy leczenia + 21-dniowy okres wytlukania <u>Badanie 3</u> 3 okresy leczenia + 21-dniowe okresy wytlukania
Populacja	Zdrowi ochotnicy
Porównywane interwencje	<u>Badania 1 i 2</u> Tabletka bisoprolol/ramipryl (dwóch sił: 10/10 mg i 10/5 mg) vs. tabletki bisoprolol 10 mg + ramipryl (10 mg lub 5 mg) <u>Badanie 3</u> Trzy leczenia: bisoprolol 10 mg samodzielnie, ramipryl 10 mg samodzielnie, oraz bisoprolol 10 mg + ramipryl 10 mg razem.
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez Zentiva, k.s., Prague, Czech Republic.
Analiza ITT	Brak zdefiniowanej, jednak badanie przeprowadzono na większości włączonych pacjentów.
Hipoteza	Non-Inferiority/Equivalence

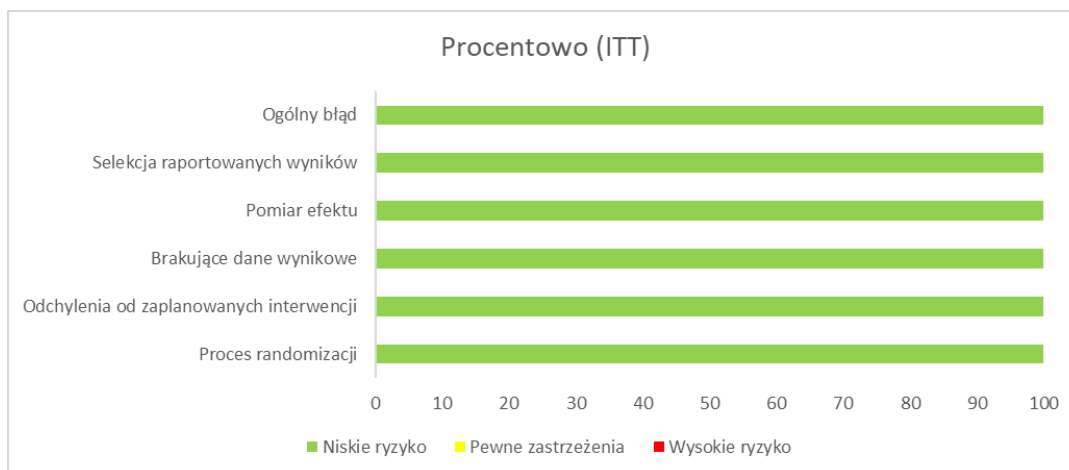
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań przedstawiono w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..** W Tab. 23 podsumowano szczegółowe wyniki z zakresu przeprowadzonej oceny.

Rys. 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane.



Rys. 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.



Tab. 23. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego – badanie oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
Sus 2022						
C_{max} T_{max} AUC_{0-T} $AUC_{0-\infty}$ $T_{1/2}$ (T_{half}) AUC_{0-72}	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Analizy statystyczne wygenerowano przy użyciu programu SAS (wersja 9.4) z wykorzystaniem ogólnej procedury modelu liniowego. Badanie Sus 2022 jest badaniem typu <i>crossover</i> , pacjenci stosowali zarówno lek badany jak i leki opcjonalne, więc poprawność wykonania randomizacji nie powinna wpłynąć na ostateczne wyniki badania.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie otwarte, zarówno pacjenci jak i osoby dostarczające produkty byli świadomi stosowanych interwencji. Natomiast, próbki osocza były przekazywane do laboratorium analitycznego zakodowane, bez informacji o tym, z jakiego okresu i z jakiego ramienia pochodzą. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji uwzględniającej praktycznie wszystkich pacjentów.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepione na oceniane interwencje oraz ze względu na charakter ocenianego punktu końcowego oraz fakt, że pacjenci z obu grup stosowali lek badany i leki opcjonalne (badanie typu <i>crossover</i>), brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: We wszystkich domenach uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego

AUC_{0-T} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu; AUC_{0-72} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 h; C_{max} – maksymalne stężenie leku; T_{max} - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku; $T_{1/2}$ (T_{half}) - czas potrzebny, aby stężenie leku w osoczu zmniejszyło się o połowę w fazie eliminacji; $AUC_{0-\infty}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do niekonczoności.

Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu opracowań wtórnych spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 24. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 25. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ramipryl/bisoprolol (Ladinorm®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 12.11.2025.

Na wyżej wymienionych stronach nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania wnioskowanego leku Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol), ani innego preparatu stanowiącego połączenie dwóch substancji: ramipryl/bisoprolol w jednej tabletce.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania —diagram PRISMA.	17
Rys. 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane.	49
Rys. 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.	49

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników uzyskanych w badaniach oceniających biorównoważność – ocena biorównoważności.	6
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	8
Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	12
Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	13
Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	18
Tab. 7. Ocena biorównoważności w badaniu 1 i 2.	24
Tab. 8. Ocena interakcji farmakokinetycznych w badaniu 3.	25
Tab. 9. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Sus 2022.	26
Tab. 10. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 12.11.2025) [<i>adrreports.eu</i>].	28
Tab. 11. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 12.11.2025) [<i>vigiaccess.org</i>].	29
Tab. 12. Podsumowanie wyników uzyskanych w badaniach oceniających biorównoważność – ocena biorównoważności.	33
Tab. 13. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 07.11.2025.	38
Tab. 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 07.11.2025.	38
Tab. 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Embase, 07.11.2025.	38
Tab. 16. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.	40
Tab. 17. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.	41
Tab. 18. Kryteria włączenia i wykluczenia.	43
Tab. 19. Wyjściowe dane demograficzne.	45
Tab. 20. Przyczyny nieukończenia badania.	46
Tab. 21. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.	47
Tab. 22. Metodyka badań.	48
Tab. 23. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego – badanie oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.	50
Tab. 24. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	52
Tab. 25. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	52

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf, dostęp online: 2025.11.14.
- APD Ladinorm** Ramipryl/bisoprolol (Ladinorm®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- EMA 2010** European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency, 2010. <https://www.ema.europa.eu/en/investigation-bioequivalence-scientific-guideline>, dostęp online: 2025.11.14.
- EMA 2016** Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-hypertension-scientific-guideline>, dostęp online: 2025.11.14.
- Polpril Plus 2025** Wniosek o objęcie refundacją leku Polpril Plus (ramipryl/ indapamid) we wskazaniu: Leczenie nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/109/REK/2025%2010%2006%20Rekomendacja%20145_2025%20Polpril%20Plus%20publikacja%20REOPTR.pdf, dostęp online: 2025.11.12.
- Schmieder 2023** Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, Weisser B, Blettenberg J, Gillessen A, Randerath O, Mevius A, Wilke T, Böhm M. Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients With Use of Single-Pill Combinations: Results From the START-Study. *Hypertension*. 2023 May;80(5):1127-1135. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36987918; PMCID: PMC10112936.
- Wilke 2022** Wilke T, Weisser B, Predel HG, Schmieder R, Wassmann S, Gillessen A, Blettenberg J, Maywald U, Randerath O, Mueller S, Böhm M. Effects of Single Pill Combinations Compared to Identical Multi Pill Therapy on Outcomes in Hypertension, Dyslipidemia and Secondary Cardiovascular Prevention: The START-Study. *Integr Blood Press Control*. 2022 Feb 27;15:11-21. doi: 10.2147/IBPC.S336324. PMID: 35250308; PMCID: PMC8893154.