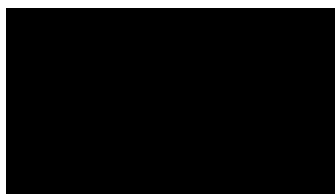




**RAMIZEK PLUS® (PRODUKT ZŁOŻONY
RAMIPRYL + BISOPROLOLU FUMARAN)
W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO
I (LUB) NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO
ZE WSPÓŁISTNIEJĄCYM PRZEWLEKŁYM ZESPOŁEM
WIEŃCOWYM**

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, grudzień 2025

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
STRESZCZENIE	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	17
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	18
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	19
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	20
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	22
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	23
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH).....	24
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	27
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	28
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	30
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	41
4.1. WSTĘP.....	41
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	41
5. ANALIZA BIORÓWNOWAŻNOŚCI PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO RAMIPRYL I BISOPROLOL (PRODUKT LECZNICZY RAMIZEK PLUS®) WZGLĘDEM STOSOWANIA RAMIPRYLU I BISOPROLOLU W POSTACI OSOBNYCH TABLETEK.....	46
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ RAMIPRYLU W SKOJARZENIU Z BISOPROLOLEM WZGLĘDEM RAMIPRYLU W MONOTERAPII U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM	51
6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ RAMIPRYLU W SKOJARZENIU Z BISOPROLOLEM WZGLĘDEM RAMIPRYLU W MONOTERAPII U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM	54
6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RAMIPRYLU W SKOJARZENIU Z BISOPROLOLEM WZGLĘDEM RAMIPRYLU W MONOTERAPII U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM	62
7. WYNIKI I WNIOSKI Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH DOTYCZĄCYCH ZASTOSOWANIA RAMIPRYLU I BISOPROLOLU	64
7.1. WYNIKI Z ZAKRESU SKUTECZNOŚCI.....	68
7.2. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA.....	70
8. ANALIZA ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STOSOWANIEM PRODUKTÓW ZŁOŻONYCH A PARAMETRAMI OBRAZUJĄCYMI STOPIEŃ PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ LEKARSKICH U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM	71
8.1. WYNIKI PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH Z META-ANALIZAMI, DOTYCZĄCYMI ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STOSOWANIEM PRODUKTÓW ZŁOŻONYCH A PARAMETRAMI OBRAZUJĄCYMI STOPIEŃ PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ LEKARSKICH U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM	73
8.2. WYNIKI I WNIOSKI Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH BEZ META-ANALIZ, DOTYCZĄCYCH ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STOSOWANIEM PRODUKTÓW ZŁOŻONYCH A PARAMETRAMI OBRAZUJĄCYMI STOPIEŃ PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ LEKARSKICH U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM - PODSUMOWANIE.....	95
8.3. WYNIKI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH – ANALIZ WERYFIKACYJNYCH AOTMIT, DLA INNYCH PRODUKTÓW ZŁOŻONYCH DWUSKŁADNIKOWYCH, STOSOWANYCH W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO.....	96
9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ RAMIPRYLU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BISOPROLOLEM, W POSTACI OSOBNYCH TABLETEK, W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO – podsumowanie wyników badań.....	100
10. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO RAMIPRYL I BISOPROLOL.....	105
11. DYSKUSJA.....	107

12.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	115
13.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	119
14.	BIBLIOGRAFIA.....	120
15.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW.....	131
16.	ANEKS	135
16.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	135
16.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	145
16.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	148
16.4.	CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	149
16.5.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ POLITERAPII RAMIPRYLEM I BISOPROLOLEM FUMARANU – METODYKA I CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE PACJENTÓW Z BADAŃ UWZGLĘDNIONYCH W META-ANALIZIE	159
16.6.	CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH DOTYCZĄCYCH PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ PRZEZ PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM STOSUJĄCYCH PRODUKTY ZŁOŻONE	167
16.7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO RAMIPRYL I BISOPROLOL.....	175
16.8.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	191
16.9.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)	192
16.10.	OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS.....	192
16.11.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR.....	195
16.12.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY STOSOWANYCH W BADANIACH.....	215
16.13.	TABELE POMOCNICZE	215
16.14.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU	221
16.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTTCZYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	224

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACE	ang. <i>Angiotensin-converting enzyme</i> ; Konwertaza angiotensyny
ACE-I	ang. <i>Angiotensin-converting enzyme inhibitor</i> ; Inhibitor konwertazy angiotensyny
ABPM	Ambulatoryjny całodobowy monitoring ciśnienia tętniczego
AK	Analiza kliniczna
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala oceniająca wiarygodność metodologiczną opracowań wtórnych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AUC (0-t)	Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku od czasu zero do czasu t
AUC (0-∞)	Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku od czasu zero do nieskończoności
AWA	Analiza weryfikacyjna
BB	Beta-bloker
BMI	ang. <i>Body mass index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BP	ang. <i>Blood pressure</i> ; Ciśnienie krwi
CAD	ang. <i>Coronary artery disease</i> ; Choroba wieńcowa
CCB	ang. <i>Calcium channel blocker</i> ; Bloker kanału wapniowego
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
Cmax	Maksymalne stężenie leku w surowicy
DPH	Dihydropirydyna
DT	Czas deceleracji fali wczesnego napływu mitralnego
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
FAS	ang. <i>Full Analysis Set</i>
FDC	ang. <i>Fixed-Dose Combination</i> ; Produkt złożony [o ustalonej dawce]
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEC	ang. <i>Free-equivalent combination</i> ; Stosowanie leków [terapii skojarzonej] w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia
HCTZ	Hydrochlorotiazyd
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca
LVMI	Wskaźnik masy lewej komory serca
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MPR	ang. <i>Medication Possession Ratio</i> ; Wskaźnik posiadania leków
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoeconomiczną technologii medycznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nierefundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
NS	Wynik porównania nieistotny statystycznie
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PDC	ang. <i>Proportion of Days Covered</i> ; Odsetek dni objętych leczeniem
PDTc	ang. <i>percentage of doses taken correctly</i> ; Odsetek dni, w których przyjmowano przepisaną dawkę leku prawidłowo
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
QoL	ang. <i>Quality of Life</i> ; Jakość życia
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
T1/2	Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse events</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
Tmax	Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi
URPLWMIb	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
Tmax	Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi
λz	Stała szybkości eliminacji końcowej
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [143]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. ooz. 2561, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 28 ustawy lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

ZDEFINIOWANIE TERMINÓW UŻYTYCH W CELU OKREŚLENIA STOPNIA PRZESTRZEGANIA PRZEZ PACJENTÓW ZALECEŃ LEKARSKICH, UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Termin	Nazwa angielska	Definicja na podstawie Rycombel i wsp. 2014 [148] oraz Szymański 2015 [186]
Przestrzeganie zaleceń	<i>adherence</i>	Stopień, w jakim zachowanie pacjenta jest zgodne z zaleceniami medycznymi wydanymi przez lekarza w odniesieniu do przyjmowania leków, przestrzegania diety, modyfikacji stylu życia. Inaczej mówiąc, pojęcie określa współpracę pacjenta z lekarzem.
Stosowanie się do zaleceń, podporządkowanie się zaleceniom	<i>compliance</i>	Postępowanie pacjenta zgodnie z zaleceniami medycznymi, w tym zakres, w jakim pacjent przestrzega systematycznego przyjmowania dawki i czasu leku zgodnie z zaleconym schematem.
Wytrwałość w leczeniu	<i>persistence</i>	Postępowanie pacjenta zgodnie z zaleceniami medycznymi, dotyczące przestrzegania schematu leczenia w perspektywie długoterminowej.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) złożonego produktu leczniczego Ramizek Plus®, zawierającego ramipryl i bisoprololu fumaran (2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde), w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów:

- z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego);

odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach.

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i (lub) nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego);

odpowiednio kontrolowani ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach.

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie leku złożonego z ramiprylu i bisoprololu fumaranu (produkt leczniczy Ramizek Plus® 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [32];

(C) komparator (interwencja alternatywna stosowana w analizowanym wskazaniu), którą stanowi politerapia ramiprylem i bisoprololu fumaranem (w dawkach analogicznych, jak we wnioskowanej interwencji), przyjmowanymi raz na dobę, w postaci osobnych tabletek;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie):

- z zakresu skuteczności klinicznej;
- odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia;
- z zakresu profilu bezpieczeństwa;
- dotyczące biorównoważności produktu złożonego względem politerapii jego składowymi, w postaci osobnych tabletek.

Dodatkowo poszukiwanymi punktami końcowymi będzie ocena stopnia przestrzegania zaleceń przez pacjentów, z wykorzystaniem parametrów: *adherence* (przestrzeganie zaleceń lekarza odnośnie prawidłowej farmakoterapii), *compliance* (stosowanie się do zaleceń, podporządkowanie się zaleceniom odnośnie prawidłowej farmakoterapii) i/lub *persistence* (wytrwałość w farmakoterapii zgodnej z zaleceniami).

METODY

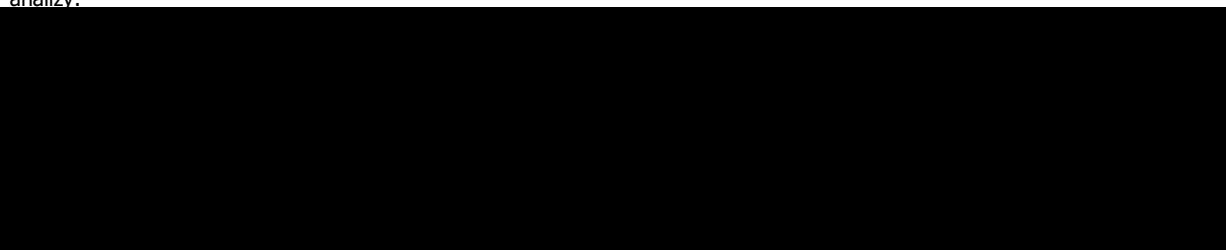
Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych zgodnych z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [140], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration - „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [142] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia

z dnia 24 października 2023 roku [143]. Analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej/komparatora; przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym MEDLINE – dostęp przez PubMed, EMBASE, Cochrane oraz inne).

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), NOS (badania nierandomizowane z grupą kontrolną) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne). Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny. Przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Badania włączone do analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:



- 10 opisów przypadków: Jallal i wsp. 2022 [4], Marino i wsp. 2021 [5], Yusuf i wsp. 2021 [6], Fernandes i wsp. 2021 [7], Obeid i wsp. 2016 [8], O'Brien i wsp. 2021 [9], Adipermana i wsp. 2021 [10], Fatimah i wsp. 2022 [11], Hidayatullah i wsp. 2022 [12], Jordy i wsp. 2021 [13], uwzględniających zastosowanie ramiprylu w terapii skojarzonej z bisoprololem (w postaci osobnych tabletek);
- 1 badanie z grupą kontrolną, Nikoghosyan i wsp. 2014/2015 [14]-[15], w którym w jednej z grup pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, umiarkowaną niewydolnością serca i cukrzycą typu II stosowali politerapię bisoprololem + ramiprylem;
- 1 referencję uwzględnioną w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Ramizek Plus® [32].

Produkty złożone (FDC) są opracowywane i stosowane w celu uproszczenia dawkowania i ograniczenia liczby przyjmowanych tabletek w stosunku do politerapii produktami jednoskładnikowymi (FEC), w związku z tym przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie w celu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, mających na celu ocenę stopnia przestrzegania zaleceń pomiędzy dowolnymi produktami złożonymi a politerapią, w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, mierzoną za pomocą następujących parametrów: *adherence* (przestrzegania zaleceń lekarza odnośnie prawidłowej farmakoterapii), *compliance* (stosowania się do zaleceń, podporządkowania się zaleceniom odnośnie prawidłowej farmakoterapii) i/lub *persistence* (wytrwałości w farmakoterapii zgodnej z zaleceniami). Zidentyfikowano 13 opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych) dotyczących porównania oceny stopnia przestrzegania zaleceń podczas stosowania różnych produktów złożonych względem politerapii (tj. zastosowania tych samych substancji czynnych, ale w osobnych tabletkach) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym:

- 6 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Parati i wsp. 2021 [17], Weisser i wsp. 2020 [18], Kawalec i wsp. 2018 [19], Du i wsp. 2018 [20], Mallat i wsp. 2016 [21], Dean i wsp. 2024 [30];
- 8 przeglądów systematycznych bez meta-analiz: Tsioufis i wsp. 2020 [22], Baumgartner i wsp. 2020 [23], Mukete i wsp. 2016 [24], Carbajal i wsp. 2023 [25], Gottwald-Hostalek i wsp. 2023 [26], Hostalek-Gottwald i wsp. 2022 [27], Izeogu i wsp. 2020 [28], Paoli i wsp. 2024 [29];
- 1 analizę weryfikacyjną [31].

WYNIKI

BADANIE BIORÓWNOWAŻNOŚCI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

ANALIZA ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STOSOWANIEM PRODUKTÓW ZŁOŻONYCH A PARAMETRAMI OBRAZUJĄCYMI STOPIEŃ PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ LEKARSKICH W POPULACJI PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

W celu oceny stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich podczas stosowania terapii wykorzystuje się poniższe pojęcia:

- *ang. compliance* - oznaczające zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem;
- *ang. persistence* – określa czas, przez jaki chory przyjmuje leki, czyli czas od rozpoczęcia terapii do momentu jej przerwania („wytrwałość w leczeniu”);
- *ang. adherence* - odnoszące się do szerokiego pojęcia przestrzegania zaleceń i obejmujące *compliance* i *persistence* [148], [186].

W poniższej tabeli zestawiono wyniki odnoszące się do punktów końcowych związanych z przestrzeganiem zaleceń/wytrwałością w leczeniu oraz efektami terapii podczas stosowania FDC w porównaniu z FEC, w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych z meta-analizami (przeglądów systematycznych i analizy weryfikacyjnej).

Zestawienie kluczowych wyników z opracowań wtórnych z meta-analizami, odnoszących się do stopnia przestrzegania zaleceń, wytrwałości w leczeniu i wyników terapii podczas stosowania produktów złożonych w porównaniu do terapii skojarzonej, stosowanej w postaci osobnych tabletek, w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść FDC].

Punkt końcowy	Referencja	Sposób agregacji danych	Wynik porównania FDC vs FEC*	Wartość p [^]
Przestrzeganie zaleceń (<i>ang. adherence</i>)	Parati i wsp. 2021 [17]	Analiza opisowa	- w 78,3% badań istotnie wyższe dla FDC w porównaniu z FEC; - w 4,3% badań -trend na korzyść FDC, - w 13% badań – porównywalne wyniki dla FDC i FEC	-
	Weisser i wsp. 2020 [18]	Meta-analiza	MPR po 12 miesiącach terapii: OR [95% CI]= 2,13 [1,30; 3,47] Różnica w średnim MPR po 12 miesiącach terapii: MD [95% CI]= 0,08 [0,03; 0,13]	<0,0025 0,0017

Punkt końcowy	Referencja	Sposób agregacji danych	Wynik porównania FDC vs FEC*	Wartość p [^]
		Meta-analiza dla najdłuższego okresu obserwacji	PDC ≥80% po 12 miesiącach terapii: OR [95% CI]= 1,85 [1,71; 2,37]	<0,001
	Kawalec i wsp. 2018 [19]	Meta-analiza	Badania retrospektywne oceniające PDC (PDC >80%): OR [95% CI]= 2,25 [1,09; 4,64]	<0,001
			Badania retrospektywne oceniające PDC (MRP >80%): OR [95% CI]= 1,47 [1,23; 1,74]	<0,001
			Badania oceniające średni MPR: WMD [95% CI]= 13,1% [8,9; 17,2]	<0,0001
	Du i wsp. 2018 [20]	Meta-analiza	Stopień przestrzegania zaleceń: MD [92% CI]= 14,92 [7,38; 22,46]	<0,01
	Dean i wsp. 2024 [30]	Meta-analiza	Stopień przestrzegania zaleceń (PDC): iloraz szans (OR) [95% CI]= 1,21 [1,2; 1,21]	<0,05
Wytrwałość w leczeniu (ang. persistence)	Analiza weryfikacyjna 105/2017 [31]	Meta-analiza	Średnia wartość MPR lub PDC: MD [95% CI]=14,26 [10,41; 18,1] Odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń, z MPR≥0,8 lub PDC≥0,8 [wszystkie badania]: OR [95% CI]=2,02 [1,08; 3,78]	<0,0001 0,0273
	Parati i wsp. 2021 [17]	Analiza opisowa	- w 87,5% badań istotnie wyższa dla FDC w porównaniu z FEC; - w 12,5% badań – trend na korzyść FDC	-
	Weisser i wsp. 2020 [18]	Meta-analiza	Czas do przerwy w leczeniu wynoszącej 30 dni: HR [95% CI]=1,23 [1,15; 1,33]	<0,001
			Czas do przerwy w leczeniu wynoszącej 60 dni: HR [95% CI]= 2,03 [1,77; 2,33]	<0,001
			30-dniowa przerwa w leczeniu: OR [95% CI]= 3,51 [3,06; 4,02]	0,001
	Kawalec i wsp. 2018 [19]	Meta-analiza dla najdłuższego okresu obserwacji	Pacjenci wytrwali w leczeniu po 12 miesiącach: OR [95% CI]= 3,24 [1,30; 8,08]	<0,012
Redukcja skurczowego ciśnienia krwi [mmHg]	Du i wsp. 2018 [20]	Meta-analiza	Wytrwałość w leczeniu: OR [95% CI]= 1,84 [1,00; 3,39]	≤0,05
	Analiza weryfikacyjna 105/2017 [31]	Meta-analiza	Odsetek pacjentów wytrwałych w leczeniu [badania kohortowe]: OR [95% CI]= 2,09 [1,38; 3,17]	<0,05
	Parati i wsp. 2021 [17]	Meta-analiza [wyniki dla preferowanego modelu] dla najdłuższego okresu obserwacji	Badania z grupą kontrolną (12 tygodni): względna redukcja [95% CI]= -3,99 [-7,92; -0,07]	<0,05
	Mallat i wsp. 2016 [21]	Meta-analiza	3 badania, model efektów stałych: MD [95% CI]= -0,81 [-3,25; 1,64]	>0,05
			7 badań (z imputacją): MD [95% CI]= -0,20 [-0,56; 0,16]	>0,05
	Analiza weryfikacyjna 105/2017 [31]	Meta-analiza	Ogółem wszystkie badania prospektywne: MD [95% CI]= -4,15 [-9,82; 1,53]	>0,05

Punkt końcowy	Referencja	Sposób agregacji danych	Wynik porównania FDC vs FEC*	Wartość p [^]
Redukcja rozkurczowego ciśnienia krwi [mmHg]	Parati i wsp. 2021 [17]	Meta-analiza [wyniki dla preferowanego modelu] dla najdłuższego okresu obserwacji	Badania z grupą kontrolną (12 tygodni): względna redukcja [95% CI]= -1,54 [-2,67; -0,41]	<0,05
	Analiza weryfikacyjna 105/2017 [31]	Meta-analiza	Ogółem wszystkie badania prospektywne: MD [95% CI] =-3,09 [-7,08; 0,9]	>0,05
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowe ciśnienie krwi	Parati i wsp. 2021 [17]	Analiza opisowa	- w 33,3% badań istotnie więcej pacjentów osiągnęło docelowy poziom ciśnienia krwi stosując FDC w porównaniu z FEC; - w 24% badań trend na korzyść FDC; - 11% badań porównywalne wyniki dla FDC i FEC	-
	Mallat i wsp. 2016 [21]	Meta-analiza	RR [95% CI]=1,11 [0,92; 1,33]	>0,05
	Analiza weryfikacyjna 105/2017 [31]	Meta-analiza	Badania kliniczne: OR [95% CI]= 1,30 [0,98; 1,71]	>0,05
Profil bezpieczeństwa				
Zdarzenia niepożądane	Mallat i wsp. 2016 [21]	Meta-analiza	RR [95% CI]= 1,13 [0,85; 1,50]	>0,05
	Analiza weryfikacyjna 105/2017 [31]	Meta-analiza	Wszystkie badania: OR [95% CI]= 0,8 [0,58; 1,11]	>0,05

*wartości podane w referencji; ^ wartości podane w referencji lub oszacowane przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; CI - przedział ufności; FDC (ang. *fixed-dose combination*) - produkt złożony; FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia; MD – średnia różnica; OR – iloraz szans, MPR (ang. *Medical Possession Rate*) - wskaźnik posiadania leku; PDC (ang. *Proportion of Days Covered*)- odsetek dni objętych leczeniem.

Zidentyfikowane przeglądy systematyczne [17]-[21], [30]/analizy weryfikacyjne [31] z meta-analizami wskazują, że stosowanie FDC w porównaniu FEC, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z:

- istotnie statystycznie lepszym stopniem przestrzegania zaleceń terapii [17], [18], [19], [20], [30], [31] i wytrwałością w leczeniu [17], [18], [19], [20], [31];
- w zależności od opracowania, trendem [21], [31] lub istotną statystycznie redukcją [17] skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi;
- trendem w kierunku wyższej szansy na uzyskanie docelowego ciśnienia krwi [21], [31];
- porównywalnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych [21], [31].

Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych bez meta-analiz [22]-[29] również wskazują, że stosowanie FDC w porównaniu z FEC u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z:

- mniejszą liczbą przyjmowanych tabletek w ciągu doby, a więc uproszczeniem schematów podania leków i większą wygodą dla pacjenta;
- poprawą stopnia przestrzegania zaleceń terapii i poprawą wytrwałości w leczeniu.

Poprawa ww. parametrów przekłada się na poprawę parametrów klinicznych, w tym większe obniżenie ciśnienia krwi, lepszą kontrolę ciśnienia krwi i większą szansę na uzyskanie docelowego poziomu ciśnienia krwi. Z kolei lepsza kontrola ciśnienia tętniczego wiąże się z niższą częstością obywania wizyt lekarskich oraz potencjalnie niższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (przy czym ograniczeniem jest niewielka liczba badań oceniających te punkty końcowe) [22]-[29].

Podsumowując, wyniki badań (opracowań) wtórnych jednoznacznie wskazują, że terapia nadciśnienia tętniczego z zastosowaniem złożonych produktów leczniczych, w porównaniu do stosowaniach tych samych leków w postaci osobnych tabletek prowadzi do poprawy stopnia stosowania się do zleceń i większej wytrwałości w terapii u pacjentów, co przekłada się na poprawę kontroli ciśnienia tętniczego, a w dłuższej perspektywie na potencjalnie niższe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ RAMIPRYLU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BISOPROLOLU FUMARANEM, W POSTACI OSOBNYCH TABLETEK, W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I/LUB NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO ZE WSPÓLISTNIEJĄCYM ZESPOŁEM WIEŃCOWYM

Zidentyfikowano 10 opisów przypadków: Jallal i wsp. 2022 [4], Marino i wsp. 2021 [5], Yusuf i wsp. 2021 [6], Fernandes i wsp. 2021 [7], Obeid i wsp. 2016 [8], O'Brien i wsp. 2021 [9], Adipermana i wsp. 2021 [10], Fatimah i wsp. 2022 [11], Hidayatullah i wsp. 2022 [12], Jordy i wsp. 2021 [13] w których pojedynczy pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i chorobami serca/cukrzycą stosowali na różnych etapach leczenia terapię skojarzoną ramiprylem i bisoprololem, w postaci osobnych tabletek oraz 1 badanie z grupą kontrolną, Nikoghosyan i wsp. 2014/2015 [14]-[15], w którym w jednej z grup pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, umiarkowaną niewydolnością serca i cukrzycą typu II stosowali politerapię bisoprololem + ramiprylem.

Wyniki zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności [4]-[15] wskazują, że:

- w rzeczywistej praktyce klinicznej ramipryl stosowany jest w terapii skojarzonej z bisoprololem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i różnymi schorzeniami współistniejącymi – w tym chorobami serca i cukrzycą;
- ramipryl stosowany w terapii skojarzonej z bisoprololem może prowadzić do uzyskania docelowego poziomu ciśnienia tętniczego u pacjentów, redukować nasilenie objawów duszniczy, a także poprawić kurczliwość lewej komory serca i frakcję wyrzutową lewej komory serca;
- u niektórych pacjentów szczególnie obciążonych, pomimo zastosowania intensywnej terapii skojarzonej różnymi lekami hipotensyjnymi i przeciwzakrzepowymi dochodzi do zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- u niektórych pacjentów występuje szczególnie oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze, pomimo przestrzegania zaleceń i wdrożenia rekomendowanego leczenia hipotensyjnego.

Badania te cechują się jednakże bardzo niską wiarygodnością.

WYNIKI DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO RAMIPRYL I BISOPROLOLU FUMARAN

Na podstawie danych z ChPL Ramizek Plus® [32] stwierdzono że do raportowanych działań niepożądanych w trakcie stosowania:

- ramiprylu należą:
 - uporczywy, suchy kaszel oraz reakcje spowodowane niedociśnieniem; do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia/agranulocytoza;
- bisoprololu należą:
 - ból głowy, zawroty głowy, nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie, zimne kończyny, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcia, osłabienie i uczucie zmęczenia [32].

Należy zaznaczyć, że zarówno ramipryl jak i bisoprolol są lekami od wielu lat stosowanymi w praktyce klinicznej, a ich profil bezpieczeństwa jest bardzo dobrze poznany w toku wieloletnich badań. Podczas stosowania produktu złożonego Ramizek Plus niezbędne jest przestrzeganie zaleceń i środków ostrożności związanych z każdym indywidualnym składnikiem leku.

PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z ANALIZY KLINICZNEJ

Wyniki meta-analizy badań obserwacyjnych wskazują, że terapia skojarzona inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE-I), do których należy ramipryl, oraz beta-blokerem (BB), do których należy bisoprolol, jest

stosowana w Polsce, i pozwala na uzyskanie docelowego ciśnienia krwi u relatywnie wysokiego odsetka pacjentów. Addytywne działanie ACE-I i beta-blokerów jest powszechnie uznane i zostało wykazane w piśmiennictwie, a także znalazło odzwierciedlenie w praktyce klinicznej, co zilustrowano w wytycznych terapeutycznych.

[REDACTED] Pomimo to, aktualnie pacjenci z rozpatrywanym wskazaniem, tj. z nadciśnieniem tętniczym i/lub nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym, wymagający stosowania terapii skojarzonej ramiprylem i bisoprololem, nie mają refundowanego dostępu do produktu złożonego, zawierającego te dwie substancje czynne w ramach jednej tabletki, co może stanowić pewne ograniczenie, gdyż wraz ze wzrostem liczby przyjmowanych tabletek może obniżać się stopień przestrzegania zaleceń dotyczących prawidłowej farmakoterapii, szczególnie w przypadku osób starszych.

[REDACTED]

Na podstawie wyników opracowań wtórnych, oceniających stopień przestrzegania zaleceń medycznych wykazano, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym częściej stosują się do schematu przyjmowania leków raz dziennie w postaci jednej tabletki, tj. produktu złożonego, w porównaniu ze stosowaniem tych samych substancji czynnych w postaci osobnych tabletek. Dlatego bardziej korzystne wydaje się leczenie za pomocą produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprololu fumaran zamiast przyjmowania dwóch oddzielnych tabletek zawierających te substancje czynne. Zmniejszenie częstotliwości dawkowania może zwiększyć stopień przestrzegania zaleceń w ramach praktyki klinicznej i wpłynąć na uzyskanie lepszych efektów stosowanej terapii. Należy zaznaczyć, że zastępowanie politerapii produktami złożonymi jest preferowanym sposobem upraszczania schematów terapii w wytycznych praktyki klinicznej, odnoszących się do leczenia nadciśnienia tętniczego.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) złożonego produktu leczniczego Ramizek Plus®, zawierającego ramipryl i bisoprololu fumaran (2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde), w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów:

- z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego);

odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku [140], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration – „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0” z marca 2011 roku [142] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku [143].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S));

- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [140] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz

danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 3-4 grudnia 2025 roku. Przedział czasowy obejmujący wyszukiwanie opracowań wtórnych dla wnioskowanej interwencji nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej. Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED] W strategii wyszukiwania

wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 3-4 grudnia 2025 roku. Przedział czasowy obejmujący wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGŁĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały elementy przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia opracowań wtórnych i badań pierwotnych do analizy klinicznej.

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
(P) populacja pacjentów (ang. Population)	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i (lub) nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym: - z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub - z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego). Dopuszczono także włączenie rejestracyjnych badań biorównoważności przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach.	Pacjenci w innym stanie klinicznym.
(I) interwencja wnioskowana (ang. Intervention)	Podanie leku złożonego z ramiprylu i bisoprololu w dawkach 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg. W przypadku braku badań dotyczących efektywności ww. produktu złożonego, dopuszczano możliwość włączenia badań pierwotnych dla stosowania ww. leków w analogicznych dawkowaniach, ale podawanych w postaci osobnych tabletek, o tej samej porze dnia.	Podanie leku złożonego: • w innej postaci farmaceutycznej niż doustna; • w dawce niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego [32]; • z częstotliwością niezgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego [32].
(C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. Comparison)	Politerapia ramiprylem w dawce 2,5, 5 mg lub 10 mg i bisoprololem w dawce 2,5 mg, 5 mg lub 10mg, przyjmowanymi raz na dobę, w postaci osobnych tabletek w skojarzeniu odpowiadającym dawkom (mocom) produktu złożonego Ramizek Plus.	Dawkowanie inne niż wskazane.
(O) punkty końcowe – wyniki (ang. Outcomes)	Z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia zależnej od zdrowia, profilu bezpieczeństwa, biorównoważności oraz parametrów związanych ze stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich: <i>adherence, compliance, persistence</i>.	• dotyczące trzeciorzędowych, klinicznie nieistotnych punktów końcowych.
(S) rodzaj badań klinicznych (ang. Study)	• dowolne badania pierwotne, w tym badania jednoramienne, w których stosowano wnioskowaną interwencję w postaci produktu złożonego [lub w przypadku braku takich badań – politerapię ramiprylem i bisoprololem], w postaci pełnotekstowych publikacji lub abstraktów; • przeglądy systematyczne lub raporty HTA lub opracowania na potrzeby rejestracji przedłożone do EMA, w których uwzględniano dowolne badania pierwotne, w których stosowano wnioskowaną interwencję w postaci produktu złożonego [lub w przypadku braku takich badań – politerapię ramiprylem i bisoprololem], w postaci pełnotekstowych publikacji lub abstraktów.	• badania pierwotne: ○ oceniające tylko właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne (nie dotyczy badań biorównoważności); ○ przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych; ○ oceniające efektywność kosztową; ○ przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach <i>in vitro</i>; • opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy lub raportu HTA); • opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.

Ponadto, z uwagi na cel opracowywania i stosowania produktów złożonych, którym jest uproszczenie schematu terapii i poprawa stopnia przestrzegania zaleceń względem politerapii osobnymi tabletkami, dokonano przeszukania medycznych baz danych pod kątem przeglądów systematycznych, uwzględniających porównanie efektów stosowania dowolnych FDC względem FEC, w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia opracowań wtórnych do analizy klinicznej, dotyczących stopnia przestrzegania zaleceń/wytrwałości w leczeniu.

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
(P) populacja pacjentów (ang. Population)	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (lub nadciśnieniem tętniczym i przewlekłym zespołem wieńcowym).	Pacjenci w innym stanie klinicznym.
(I) interwencja wnioskowana (ang. Intervention) i (C) komparator/refundowana technologia opcjonalna (ang. Comparison)	Porównanie stosowania dowolnych hipotensyjnych produktów złożonych (FDC; SPC), dwu- lub trójskładnikowych względem stosowania analogicznych leków, ale w osobnych tabletkach (tj. politerapii; FEC).	Brak uwzględniania badań/wyników badań dotyczących porównania FDC vs FEC.
(O) punkty końcowe – wyniki (ang. Outcomes)	Parametry związane ze stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich: <i>adherence</i> , <i>compliance</i> , <i>persistence</i> oraz z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, zależnej od zdrowia jakości życia, profilu bezpieczeństwa.	- dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych; - dotyczące trzeciorzędowych, klinicznie nieistotnych punktów końcowych.
(S) rodzaj badań klinicznych (ang. Study)	- przeglądy systematyczne; - analizy weryfikacyjne, opublikowane na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; - opracowania w postaci pełnotekstowych publikacji; - opracowania opublikowane do 10 lat wstecz, tj. od 2015 roku; - opracowania uwzględniające badania kliniczne; - opracowania opublikowane w języku angielskim oraz polskim.	- opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy, lub analizy weryfikacyjnej); - opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- *European Medicines Agency (EMA)*, publikującą EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- *Food and Drug Administration (FDA)*;
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB);
- *Health Canada*;
- *World Health Organisation (WHO)* poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *Efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *Effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOWANE]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH)

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych zaplanowano wykonać zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych proponowanych przez AOTMiT [140].

Podczas przeglądu systematycznego planowano uwzględnić wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badania klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [141], [142]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *Domain-based evaluation*) jest narzędziem dwuczęściowym, uwzględniającym siedem określonych kategorii, takich jak:

- dobór próby;
- utajenie kodu randomizacji;
- zaślepienie uczestników i personelu;
- zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego;
- niekompletne dane dotyczące wyników;

- wybiórcze publikowanie wyników;
- inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach.

Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *Low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *High risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *Unclear risk of bias*) [141].

Ocena wiarygodności badan jednoramiennych (bez grupy kontrolnej), jeśli zostaną zidentyfikowane, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku [140] przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [144].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, jeśli zostaną zidentyfikowane, przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [140]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych, jeśli zostaną zidentyfikowane, przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [140], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [146] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”. Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *Publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [146].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego według autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 16.13, Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań) oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);
- identyczności technologii wnioskowanej ocenianej w badaniach klinicznych do stosowanej w praktyce klinicznej w Polsce;
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych.

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badań prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
 - charakterystykę interwencji;
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
 - okres obserwacji;
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *Superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *Non-inferiority*]);
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *Standard deviation*, *SD*) lub błędu standardowego (ang. *Standard error*, *SE*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami;

- o dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności [95% CI] lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metod przeprowadzenia badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych:

- korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB);
- ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR);
- ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (OR_{Peto});
- parametru bezwzględnego (ang. *Risk Difference*, RD)

wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$).

W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności:

- dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego;
- dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem jednego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji.

Zaokrąglenia parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół. W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego (0 przypadków danego zdarzenia klinicznego), wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, wyszukiwano odpowiednich wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

W przypadku zidentyfikowania badań obserwacyjnych dwuramiennych dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano iloraz szans (ang. *Odds Ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect® 3.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki i epidemiologii choroby, a także wytycznych postępowania terapeutycznego oraz opis wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [147].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i (lub) nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego);

odpowiednio kontrolowani ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach.

Nadciśnienie tętnicze można stwierdzić, jeśli średnie wartości ciśnienia tętniczego, obliczone na podstawie co najmniej dwóch pomiarów, dokonanych podczas co najmniej dwóch różnych wizyt lekarskich, są równe lub wyższe niż:

- 140 mmHg dla skurczowego ciśnienia tętniczego i/lub
- 90 mmHg dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego [147].

Pierwotne nadciśnienie tętnicze (samoistne) jest trwałym stanem podwyższenia ciśnienia tętniczego, spowodowanym przez różne czynniki genetyczne i środowiskowe [149]. Nadciśnienie tętnicze pierwotne występuje u 95% chorych i nie jest możliwe jednoznaczne ustalenie jego przyczyny, jednak u pozostałych 5% chorych wzrost ciśnienia tętniczego jest spowodowany określonym i znanym toczącym się procesem chorobowym (nadciśnienie wtórne) [147].

Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Zwiększa ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (stabilnej dławicy piersiowej,

niestabilnej choroby wieńcowej i zawału serca, a także ostrej i przewlekłej niewydolności serca na tle niedokrwinnym), udaru mózgowego, chorób nerek i zgonu [153], [154].

Choroba wieńcowa (ang. *Coronary artery disease*; CAD) jest patologicznym procesem polegającym na tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych, który może, choć nie musi, prowadzić do ich zwężenia i/lub zamknięcia. Dynamiczny charakter CAD wiąże się z różnorodnością manifestacji klinicznych, które można praktycznie podzielić na:

- ostre zespoły wieńcowe (OZW);
- przewlekłe zespoły wieńcowe (PZW) [155].

Pojęcie przewlekłego zespołu wieńcowego (PZW, ang. *chronic coronary syndrome*, CCS) zastąpiło w 2019 roku w nazewnictwie stabilną chorobę wieńcową [155], [156].

Epidemiologia nadciśnienia tętniczego i współwystępujących chorób serca

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [157] na świecie nadciśnienie tętnicze dotyka 33% dorosłych osób w przedziale wiekowym 30-79 lat.

Dane dotyczące populacji polskiej wskazują, że:

- w 2018 roku w Polsce na nadciśnienie tętnicze cierpiało 9,9 mln osób powyżej 17. roku życia;
- w 2020 roku w Polsce na nadciśnienie tętnicze cierpiało 9 942 000 dorosłych osób, w tym około 4,4 mln kobiet i 5,5 mln mężczyzn, co przekładało się na współczynnik chorobowości wynoszący 317,5 na 100 tys. dorosłych mieszkańców [147];
- około 0,5-0,7 mln rocznie dorosłych pacjentów w Polsce rozpoczyna terapię nadciśnienia tętniczego, na podstawie opinii ekspertów [160].

Nadciśnienie tętnicze i choroba wieńcowa, dwie powszechne choroby układu krążenia, często współistnieją i wchodzą w interakcje.

W 2019 roku w Polsce:

- 1,247 milionom pacjentów udzielono łącznie świadczenia z rozpoznaniem głównym choroby niedokrwiennej serca;
- odnotowano 102,7 tys. przypadków ostrych zespołów wieńcowych (u 98,4 tys. osób);
- odnotowano 78,6 tys. przypadków zawałów u 76,3 tys. osób;
- rejestrowana chorobowość z powodu przewlekłej choroby niedokrwiennej serca wyniosła ponad 2,5 mln osób (8,0% dorosłych Polaków), w tym 1,3 mln kobiet oraz 1,2 mln; obie płcie cechowały się zbliżonym współczynnikiem chorobowości - średnio około 80 chorych na 1 000 dorosłych osób [159].

Do najczęściej stosowanych substancji czynnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego należy ramipryl. Liczba zdefiniowanych dziennych dawek ramiprylu, będącego jednym ze składników interwencji wnioskowanej wynosiła około 1,5 miliona 2018 roku w Polsce; stanowi to około 29% wszystkich

zrefundowanych dziennych dawek leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Ramipryl [w postaci produktu jednoskładnikowego] zrefundowano 2,44 milionom pacjentów (ponad 20 mln opakowań) natomiast bisoprolol 484 tysiącom pacjentów (co odpowiada liczbie opakowań na poziomie 3 milionów) [147]. Dane statystyczne NFZ wskazują, że w 2023 roku zrefundowano 19 103 311 opakowań ramiprylu, a w 2024 roku 19 290 214 opakowań, co wskazuje na wysokie i stabilne wykorzystanie tej substancji czynnej. W przypadku bisoprololu, w 2023 roku zrefundowano 3 449 966 opakowań, natomiast w 2024 roku zrefundowano 3 988 258 opakowań, co wskazuje na znaczny wzrost refundacji tej substancji czynnej [158].

Nie zidentyfikowano dokładanych danych dotyczących zapadalności i chorobowości w populacji dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas leczenia skojarzonego ramiprylem i bisoprololem.

Metody leczenia nadciśnienia tętniczego, w tym ze współistniejącymi chorobami serca

Celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest doprowadzenie do obniżenia poziomu ciśnienia do wartości uznanych za docelowe lub jeśli to nie jest możliwe – do wartości najbardziej zbliżonych do docelowych [147], [188], [189].

W celu obniżenia ciśnienia tętniczego stosuje się leczenie niefarmakologiczne, polegające na zmianie stylu życia (normalizacja masy ciała, odpowiednia dieta i aktywność fizyczna). W przypadku, gdy takie działania nie są wystarczające do uzyskania obniżenia ciśnienia krwi, stosuje się leczenie farmakologiczne. Podstawowe grupy leków w terapii nadciśnienia tętniczego dzielą się na kilka typów, w zależności od sposobu i miejsca ich działania:

- leki moczopędne tiazydowe/tiazydopodobne (np. indapamid);
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (**beta-adrenolityki** lub beta-blokery, np. **bisoprolol**);
- leki blokujące kanały wapniowe (antagoniści wapnia);
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*, **ACE-I**, np. **ramipryl**);
- leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II, zwane potocznie sartanami (ang. *Angiotensin receptor blockers*, ARB; np. walsartan, telmisartan) [147].

Zgodnie z wytycznymi podstawowa strategia leczenia (dla większości pacjentów) obejmuje [188], [189]:

- **Krok 1 (terapię dwulekową):** skojarzenie **ACE-i lub ARB** z **CCB** lub **DTP/DT**, najlepiej w postaci produktu złożonego.
- **Krok 2 (terapię trójkową):** Skojarzenie **ACEi lub ARB** z **CCB** i **DTP/DT**, najlepiej w postaci produktu złożonego.

Specyficzną subpopulacją spośród chorych z nadciśnieniem tętniczym są pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi (choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, choroba wieńcowa itp.) i cukrzycą, którzy obarczeni są szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi, zwłaszcza z chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca i po przebytym zawale serca zalecaną terapią skojarzoną jest **zastosowanie beta-adrenolityku + ACE-I** [165], [188], [189]. Skojarzenie beta-adrenolityku i ACE-I jest jednym z najczęściej wykorzystywanych połączeń w kardiologii, co wynika z faktu, że wskazania do stosowania obu grup leków są bardzo szerokie i często się pokrywają [165]. Ponadto mechanizmy działania samych leków, ich działania dodatkowe oraz korzyści kliniczne wzajemnie się uzupełniają, co pozwala zredukować objawy i zwolnić progresję chorób sercowo-naczyniowych, a także poprawić rokowanie chorych, szczególnie ze stabilną chorobą wieńcową [165], [167], [168], [166].

W leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, stanowiące stałe połączenie dwóch lub więcej leków, co pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych, a tym samym na zwiększenie skuteczności leczenia [168]. W przypadku preparatów złożonych opartych na mniejszych dawkach leków hipotensyjnych zwiększa się skuteczność hipotensyjna, a jednocześnie stosowanie mniejszych dawek wpływa na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zależnych od wielkości dawki leku [168].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *Intervention*) stanowi podanie leku złożonego z ramiprylu i bisoprololu fumaranu (produkt leczniczy Ramizek Plus® 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg lub 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [32].

Mechanizm działania

W skład wnioskowanej interwencji wchodzi dwa leki hipotensyjne o różnych mechanizmach działania – ramipryl, będący inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE-I) oraz bisoprololu fumaran, należący do beta-adrenolityków.

Jednoczesne stosowanie ramiprylu i bisoprololu w proponowanych wskazaniach uważa się za dobrze uzasadnione z punktu widzenia farmakologicznego i medycznego. Co więcej, dowody bezpieczeństwa (oprócz uzasadnienia farmakologicznego i medycznego) są dodatkowo poparte dostępnymi danymi dotyczącymi przepisywania substancji czynnych wchodzących w skład wnioskowanej interwencji uzyskanymi z Włoch, Polski i Niemiec oraz zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), w których zaleca się skojarzenie inhibitorów ACE i antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i nadciśnienia tętniczego z chorobami współistniejącymi, w tym niewydolnością serca i chorobą wieńcową [2].

Tym bardziej zachęca to do ich łącznego stosowania, m.in. ze względu na to, że obydwie składowe charakteryzują się nie tylko udokumentowanym wpływem na poprawę rokowania, ale — co równie ważne — w przypadku leków złożonych długim czasem działania, co pozwala dawkować je raz na dobę [165].

Dawkowanie:

Zalecane w ChPL dawkowanie wnioskowanej interwencji to zwykle jedna kapsułka raz na dobę.

Pacjenci powinni być ustabilizowani za pomocą ramiprylu i bisoprololu w tej samej dawce przez co najmniej 4 tygodnie. Skojarzenie ustalonych dawek nie jest odpowiednie do leczenia początkowego. Jeśli wymagana jest zmiana dawkowania, dostosowywanie dawki należy przeprowadzić dla poszczególnych składników [32].

Aktualnie nie ma refundowanego w Polsce produktu złożonego, który zawiera jednocześnie ramipryl i bisoprolol. Ze środków publicznych finansowane są leki zawierające ramipryl i bisoprolol, ale w ramach odrębnych preparatów [144].

(C) Komparator (ang. *Comparison*) – technologia opcjonalna, którą stanowi politerapia ramiprylem i bisoprololu fumaranem (w dawkach analogicznych, jak we wnioskowanej interwencji), przyjmowanymi raz na dobę, w postaci osobnych tabletek.

Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, produkt leczniczy Ramizek plus® (lek złożony z ramiprylu i fumaranu bisoprololu) może być stosowany w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów:

- z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego);

odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach [32]. W związku z tym uznano, że jedynym odpowiednim komparatorem dla produktu leczniczego Ramizek Plus® będzie terapia obejmująca jednoczesne podawanie ramiprylu i fumaranu bisoprololu w postaci **osobnych produktów**, w dawkach odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym, tj.:

- ramiprylu w dawce 2,5 mg oraz fumaranu bisoprololu w dawce 2,5 mg.
- ramiprylu w dawce 5 mg oraz fumaranu bisoprololu w dawce 2,5 mg;

- ramiprylu w dawce 5 mg oraz fumaranu bisoprololu w dawce 5 mg;
- ramiprylu w dawce 10 mg oraz fumaranu bisoprololu w dawce 5 mg.
- ramiprylu w dawce 10 mg oraz fumaranu bisoprololu w dawce 10 mg.

Takie podejście, polegające na wybraniu na komparator dla produktu złożonego dwuskładnikowego jego składowych stosowanych w analogicznych dawkach ale w postaci osobnych preparatów zostało uznane za najwłaściwsze postępowanie przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji (AOTMiT) i/lub analityków AOTMiT w analizach weryfikacyjnych dla innych złożonych produktów leczniczych:

- **Sobycombi®, zawierającego amlodypinę w skojarzeniu z fumaranem bisoprololu, stosowaną w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej [169];**
- **Candezek Combi®, zawierającego kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną, stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego [170];**
- **Ylpio®, zawierającego telmisartan w skojarzeniu z indapamidem, stosowanym w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym [149].**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 roku [144] w Polsce, w analizowanym wskazaniu refundowane są produkty lecznicze jednoskładnikowe, zawierające ramipryl lub bisoprolol, zamieszczone w poniższej tabeli.

Tabela 3. Zestawienie refundowanych w Polsce produktów leczniczych jednoskładnikowych, zawierających ramipryl lub bisoprolol , w leczeniu nadciśnienia tętniczego (stan na grudzień 2025) [144].

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać, zawartość opakowania)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Bisoprololi fumaras	Corectin 5, tabl. powł., 5 mg	40.0, Leki betaadrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,99	7,53	11,21	ryczałt
	Corectin 10, tabl. powł., 10 mg		13,98	14,82	20,89	
	Bicardef 10 mg, tabl. powł., 10 mg, 60 szt		16,85	17,86	23,93	
	Bicardef 10 mg, tabl. powł., 10 mg, 90 szt		25,27	26,78	34,39	
	Bicardef 5 mg, tabl. powł., 5 mg, 60 szt		8,42	8,96	12,64	
	Bicardef 5 mg, tabl. powł., 5 mg, 90 szt		12,64	13,39	18,31	
	Bisoprolol VP, tabl.,		6,91	7,45	11,13	

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	10 mg					
	Bisoprolol VP, tabl., 5 mg		3,46	4,00	6,07	
	Bisoratio 10, tabl., 10 mg		7,72	8,26	11,94	
	Bisoratio 5, tabl., 5 mg		4,68	5,22	6,58	
	Coronal 10, tabl. powł., 10 mg, 30 szt		6,74	7,28	10,96	
	Coronal 10, tabl. powł., 10 mg, 60 szt		14,84	15,72	21,79	
	Coronal 5, tabl. powł., 5 mg, 30 szt.		3,82	4,36	6,43	
	Coronal 5, tabl. powł., 5 mg, 60 szt.		7,42	7,96	11,64	
	Corsib, tabl., 10 mg		6,90	7,44	11,12	
	Corsib, tabl., 5 mg		3,45	3,99	6,06	
	Sobycor, tabl. powł., 10 mg, 30 szt.		9,22	9,77	13,16	
	Sobycor, tabl. powł., 10 mg, 60 szt.		18,45	19,55	25,62	
	Sobycor, tabl. powł., 5 mg, 30 szt.		4,61	5,15	6,58	
	Sobycor, tabl. powł., 5 mg, 60 szt.		9,22	9,77	13,16	
Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg, 30 szt	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,05	6,59	10,00	ryczałt
	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg, 60 szt		12,40	13,14	18,82	
	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg, 30 szt		10,02	10,63	16,31	
	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg, 30 szt		10,03	10,64	16,32	
	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg, 30 szt		12,10	12,82	18,50	
	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg, 60 szt		24,80	26,29	34,81	
	ApoRami, tabl., 10 mg		14,90	15,80	21,48	
	ApoRami, tabl., 5 mg		7,45	7,99	11,40	
	Axtil, tabl., 10 mg		15,77	16,72	22,40	
	Axtil, tabl., 2.5 mg		3,94	4,48	5,95	
	Axtil, tabl., 5 mg		7,88	8,42	11,183	
	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg, 28 szt		14,04	14,88	20,28	
	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg, 30 szt		9,71	10,29	15,97	
	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg, 30 szt		9,94	10,53	16,21	
	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg, 30 szt		10,03	10,64	16,32	
	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg, 30 szt		10,80	11,45	17,13	

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg, 60 szt		31,51	33,40	41,92	
	Piramil 2,5 mg, tabl., 2.5 mg		4,64	5,18	5,95	
	Piramil 5 mg, tabletki, 5 mg		7,02	7,56	10,97	
	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg		7,17	7,71	11,12	
	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg		7,18	7,72	11,13	
	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg		7,18	7,72	11,13	
	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg		7,56	8,10	11,51	
	Polpril, tabl., 10 mg, 28 szt		14,71	15,60	21,00	
	Polpril, kaps. twarde, 10 mg (28 szt, 2 blistry po 14 szt)		15,97	16,93	22,20	
	Polpril, tabl., 10 mg, 84 szt		44,13	46,77	56,95	
	Polpril, tabl., 2,5 mg, 84 szt		11,03	11,69	16,10	
	Polpril, tabl., 2.5 mg, 28 szt		3,67	4,21	5,55	
	Polpril, tabl., 5 mg, 28 szt		7,35	7,89	11,10	
	Polpril, kaps. twarde, 5 mg 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)		7,87	8,41	11,10	
	Polpril, tabl., 5 mg, 84 szt		22,06	23,39	30,39	
	Ramicor, tabl. powl., 10 mg		10,10	10,70	16,10	
	Ramicor, tabl. powl., 2.5 mg		2,65	3,19	5,02	
	Ramicor, tabl. powl., 5 mg		5,08	5,62	8,83	
	Ramipril Genoptim, tabl., 10 mg		11,88	12,59	17,99	
	Ramipril Genoptim, tabl., 5 mg		5,94	6,48	9,69	
	Tritace 10, tabl., 10 mg, 28 szt		13,39	14,19	19,59	
	Tritace 10, tabl., 10 mg, 28 szt		13,48	14,29	19,69	
	Tritace 10, tabl., 10 mg, 28 szt		13,48	14,29	19,69	
	Tritace 10, tabl., 10 mg, 28 szt		13,48	14,29	19,69	
	Tritace 10, tabl., 10 mg, 28 szt		13,48	14,29	19,69	
	Tritace 10, tabl., 10 mg, 28 szt		13,48	14,29	19,69	

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Tritace 10, tabl., 10 mg, 28 szt		13,55	14,36	19,76	
	Tritace 10, tabl., 10 mg, 28 szt		13,61	14,43	19,83	
	Tritace 10, tabl., 10 mg, 28 szt		13,61	14,43	19,83	
	Tritace 10, tabl., 10 mg, 28 szt		15,12	16,03	21,43	
	Tritace 2,5, tabl., 2.5 mg		6,48	7,02	5,55	
	Tritace 5, tabl., 5 mg, 28 szt		7,24	7,78	10,499	
	Tritace 5, tabl., 5 mg, 28 szt		7,24	7,78	10,99	
	Tritace 5, tabl., 5 mg, 28 szt		7,24	7,78	10,99	
	Tritace 5, tabl., 5 mg, 28 szt		7,24	7,78	10,99	
	Tritace 5, tabl., 5 mg, 28 szt		8,96	9,50	11,10	
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg, 28 szt		13,82	14,66	20,06	
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg, 28 szt		13,93	14,76	20,16	
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg, 28 szt		13,99	14,83	20,23	
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg, 30 szt		15,34	16,25	21,93	
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg, 90 szt		46,53	49,31	59,83	
	Vivace 2,5 mg, tabl., 2.5 mg, 30 szt		3,83	4,37	5,95	
	Vivace 2,5 mg, tabl., 2.5 mg, 90 szt		11,63	12,33	16,95	
	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg, 28 szt		6,90	7,44	10,65	
	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg, 28 szt		6,91	7,45	10,66	
	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg, 28 szt		6,97	7,51	10,72	
	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg, 30 szt		7,67	8,21	11,62	
	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg, 90 szt		23,26	24,66	31,91	

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *Outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

w zakresie oceny skuteczności:

- zmiana wartości ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego;
- odpowiedź na leczenie (np. uzyskanie docelowego poziomu ciśnienia tętniczego lub czas do wystąpienia dławicy);

- zmiana parametrów świadczących o rozwoju powikłań nadciśnienia, pozwalająca na ocenę stopnia uszkodzenia narządów wewnętrznych, głównie serca i nerek;
- ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym hospitalizacja z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- ryzyko wystąpienia lub pogorszenia niewydolności i/lub innej choroby serca.

Dodatkowymi, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia w zakresie skuteczności klinicznej będą punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *Health Related Quality of Life*; HRQoL).

Natomiast w zakresie profilu bezpieczeństwa uwzględniane punkty końcowe obejmują ryzyko:

- wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- wystąpienia jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych;
- wycofania z badania/zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowymi poszukiwanymi punktami końcowymi będą parametry z zakresu biorównoważności. Wynika to z faktu, że EMA, w wytycznych dotyczących projektowania badań klinicznych i warunków jakie powinny one spełniać przy ocenie rejestracyjnej nowych, niegenerycznych leków hipotensyjnych wskazała, że w przypadku produktów złożonych stosowanych w terapii substytucyjnej (tj. wśród pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą poszczególnych produktów podawanych jednocześnie, w postaci oddzielnych tabletek, w tej samej dawce jak w produkcie złożonym) niezbędne są porównawcze dane farmakokinetyczne wykazujące że dwa składniki w postaci jednej tabletki (FDC) nie oddziałują na siebie nawzajem. Należy zaznaczyć, że kluczowym aspektem wymaganym do rejestracji produktu złożonego jest wykazanie biorównoważności składników w produkcie złożonym względem politerapii analogicznymi lekami w osobnych tabletkach [149], [2].

Ponadto biorąc pod uwagę, że wnioskowana interwencja to produkt złożony, dwuskładnikowy, a komparator stanowi politerapia tj. stosowanie obu jego składników w postaci osobnych produktów, to dodatkowo poszukiwanymi punktami końcowymi będzie ocena biorównoważności, na podstawie:

- ang. *adherence* – czyli stopnia, w jakim zachowanie pacjenta jest zgodne z zaleceniami medycznymi wydanymi przez lekarza w odniesieniu do przyjmowanego leczenia, przestrzegania diety czy modyfikacji stylu życia; pojęcie określa stopień współpracy pacjenta z lekarzem („przestrzeganie zaleceń”);
- ang. *compliance* - obrazującego postępowanie pacjenta zgodne z zaleceniami medycznymi dotyczącymi zakresu, w jakim pacjent przestrzega systematycznego przyjmowania dawki i pory dnia zgodnie z zaleconym schematem („stosowanie się do zaleceń, podporządkowanie się zaleceniom”);

- ang. *persistence* – obrazującego postępowanie pacjenta zgodnie z zaleceniami medycznymi, zwłaszcza dotyczącymi przestrzegania schematu leczenia w perspektywie długoterminowej („wytrwałość w leczeniu”) [148].

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia. Podobne podejście zastosowano w analizach weryfikacyjnych AOTMiT dla innych leków złożonych, w leczeniu nadciśnienia tętniczego [169], [170].

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej ([REDAKTOWANE]).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 16.1.3) przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Wyniki zidentyfikowanych/zidentyfikowanego:

- badania biorównoważności przedstawiono w rozdziale 5;
- badania rejestracyjnego dla politerapii ramiprylem i bisoprololu fumaranem przedstawiono w rozdziale 6;
- meta-analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczącej zastosowania terapii skojarzonej (politerapii) ramiprylem i bisoprololem zamieszczono w rozdziale 7 oraz 16.5;
- przeglądów systematycznych z meta-analizami, bez meta-analiz oraz analiz weryfikacyjnych dotyczących stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich podczas stosowania dowolnych preparatów złożonych w formie pojedynczej tabletki (FDC) w porównaniu z zastosowaniem terapii skojarzonej analogicznymi lekami/grupami leków, podawanych w postaci osobnych tabletek (FEC) przedstawiono w rozdziale 8;
- badań pierwotnych o niskiej wiarygodności – opisów pojedynczych przypadków, w których pacjenci stosowali politerapię ramiprylem i bisoprololem w postaci osobnych tabletek, przedstawiono w rozdziale 7;
- referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 10.

Charakterystykę badań pierwotnych przedstawiono w rozdziale 16.4, opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach zamieszczono w rozdziale 16.12 a ograniczenia Analizy klinicznej jak i poszczególnych badań omówiono w rozdziale 12.

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne] dotyczących interwencji wnioskowanej (produktu złożonego: ramipryl/bisoprololu fumaran) oraz komparatora (ramipryl i bisoprololu fumaran podawane w postaci oddzielnych tabletek) w terapii dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub nadciśnieniem tętniczym i przewlekłym zespołem wieńcowym.

Populacja	Porównanie/Interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne dla FDC			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Badania o niższej wiarygodności z grupą kontrolną dla terapii skojarzonej ramiprylem i bisoprololem w postaci osobnych tabletek			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, umiarkowaną niewydolnością serca i cukrzycą typu II	bisoprolol 5 mg/dobę + ramipryl 10 mg/dobę vs bisoprolol 5 mg/dobę+ramipryl 10 mg/dobę+ iwabradyna 7,5 mg, 2x dobę*	Bezpośrednie	Nikoghosyan i wsp. 2014/2015 [14]-[15]
Badania o niższej wiarygodności – opisy przypadków dla terapii skojarzonej ramiprylem i bisoprololem w postaci osobnych tabletek			
Pacjentka leczona z powodu nadciśnienia tętniczego, z tętniakami rzekomymi lewej komory po przewlekłym zawale serca	bisoprolol w dawce 5 mg i ramipryl w dawce 5 mg, obie po jednej tabletkie dziennie	-	Jallal i wsp. 2022 [4]
Pacjent z nadciśnieniem tętniczym i zespołem Takotsubo	bisoprolol w dawce 5 mg i ramipryl w dawce 5 mg	-	Marino i wsp. 2021 [5]
Pacjent z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i zespołem sercowo-nerkowym	bisoprolol w dawce 2,5 mg i ramipryl w dawce 5 mg	-	Yusuf i wsp. 2021 [6]
Pacjentka z nadciśnieniem i zawałem mięśnia sercowego	bisoprolol w dawce 5 mg i ramipryl w dawce 2,5 mg	-	Fernandes i wsp. 2021 [7]
Pacjent z opornym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i chorobą niedokrwienną serca	bisoprolol w dawce 10 mg i ramipryl w dawce 10 mg	-	Obeid i wsp. 2016 [8]
Pacjent z nadciśnieniem tętniczym i ostrym zespołem niedokrwiennym	bisoprolol w dawce 10 mg i ramipryl w dawce 10 mg	-	O'Brien i wsp. 2021 [9]
Pacjent z rozwarstwieniem aorty Stanforda, Debakeya typu II,	bisoprolol w dawce 10 mg i ramipryl w dawce 10 mg	-	Adipermana i wsp. 2021 [10]

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie/Interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
nadciśnieniową chorobą serca, łagodną niedomykalnością mitralną, łagodnym obwodowym wysięk osierdziowym			
Pacjentka z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią i udarem w przeszłości	bisoprolol w dawce 2,5 mg i ramipryl w dawce 2,5 mg	-	Fatimah i wsp. 2022 [11]
Pacjent z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i zawałem serca, poddany przezskórnej interwencji wieńcowej	bisoprolol w dawce 2,5 mg i ramipryl w dawce 5 mg	-	Hidayatullah i wsp. 2022 [12]
Pacjentka nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca	bisoprolol w dawce 2,5 mg i ramipryl w dawce 5 mg	-	Jordy i wsp. 2021 [13]
Opracowania (badania) wtórne dla terapii skojarzonej ramiprylem i bisoprololem w postaci osobnych tabletek			
Przeglądy systematyczne meta-analizami, w których porównywano stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. <i>adherence</i>), stosowania się do zaleceń lub podporządkowania się zaleceniom (ang. <i>compliance</i>) i wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) u pacjentów stosujących produkty złożone w porównaniu do politerapii (FEC)			
Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym		Produkty złożone vs FEC	Parati i wsp. 2021 [17]
Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią lub obydwojoma schorzeniami		Produkty złożone vs FEC	Weisser i wsp. 2020 [18]
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym		Produkty złożone vs FEC	Kawalec i wsp. 2018 [19]
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym		Produkty złożone vs FEC	Du i wsp. 2018 [20]
Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym		Produkty złożone vs FEC	Mallat i wsp. 2016 [21]
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (stosujący leki na nadciśnienie)		Ocena różnych aspektów wpływających na stopień przestrzegania zaleceń, w tym produkty złożone vs FEC	Dean i wsp. 2024 [30]
Przeglądy systematyczne bez meta-analiz, w których porównywano stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. <i>adherence</i>), stosowania się do zaleceń lub podporządkowania się zaleceniom (ang. <i>compliance</i>) i wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) u pacjentów stosujących produkty złożone w porównaniu do politerapii (FEC)			
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym		Produkty złożone vs FEC	Tsioufis i wsp. 2020 [22]

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie/Interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z różnymi schorzeniami, w tym głównie z nadciśnieniem tętniczym		Produkty złożone vs FEC	Baumgartner i wsp. 2020 [23]
Dorośli, starsi pacjenci z nadciśnieniem tętniczym		Polipragmazja, w tym produkty złożone vs FEC	Mukete i wsp. 2016 [24]
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym		Produkty złożone vs FEC	Carbajal i wsp. 2023 [25]
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym		Produkty złożone vs FEC	Gottwald-Hostalek i wsp. 2023 [26]
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym		Amlodypina +bisoprolol, w tym omówienie porównania produktu złożonego vs FEC	Hostalek-Gottwald i wsp. 2022 [27]
Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym		Metody poprawiające stopień przestrzegania zaleceń, w tym omówienie porównania produktu złożonego vs FEC	Izeogu i wsp. 2020 [28]
Pacjenci z różnymi wskazaniami, głównie z nadciśnieniem tętniczym		Produkty złożone vs FEC	Paoli i wsp. 2024 [29]
Analizy weryfikacyjne dla dwuskładnikowych produktów złożonych na nadciśnienie, z meta-analizami dotyczącymi przestrzegania zaleceń			
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym		Produkty złożone vs FEC	AWA 105/2017 [31]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i/lub nadciśnieniem tętniczym i przewlekłym zespołem wieńcowym		Charakterystyka Produktu Leczniczego Ramizek Plus®	[32]
Badania w toku/nieopublikowane dla wnioskowanej interwencji			
Nie zidentyfikowano			

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; FDC (ang. *fixed-dose combination*) - produkt złożony; FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów. [tabletek], politerapia.

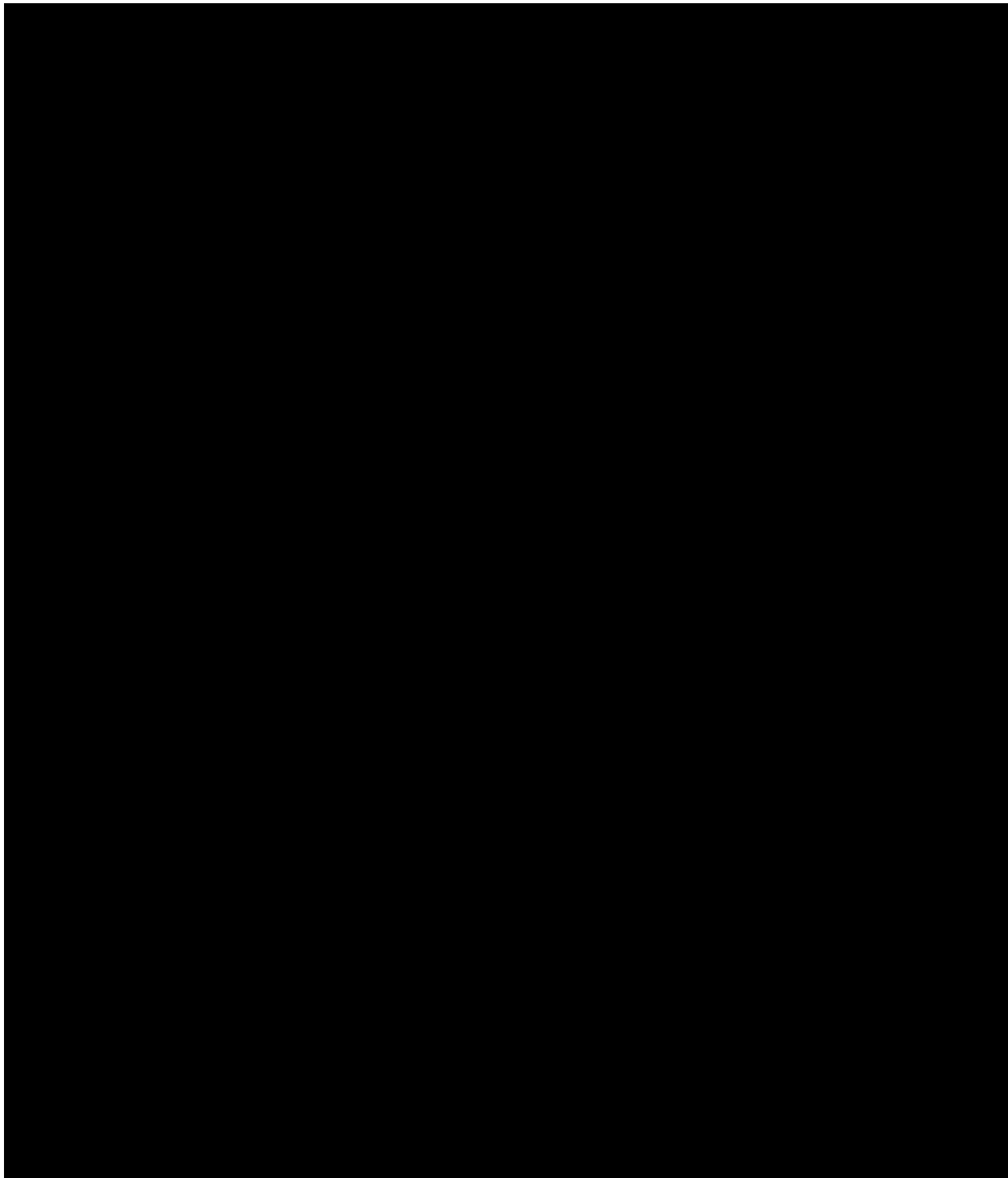
5. ANALIZA BIORÓWNOWAŻNOŚCI PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO RAMIPRYL I BISOPROLOL (PRODUKT LECZNICZY RAMIZEK PLUS®) WZGLĘDEM STOSOWANIA RAMIPRYLU I BISOPROLOLU W POSTACI OSOBNYCH TABLETEK

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Centrum
HTA

Category	Sub-category	Item	Value	Value	Value	Value	Value
Section 1							
Item 1	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7
Item 2	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7
Item 3	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7
Item 4	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7
Item 5	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7
Item 6	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7
Item 7	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7
Section 2							
Item 1	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7
Item 2	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7
Item 3	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7
Item 4	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7
Item 5	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7
Item 6	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7
Item 7	Value 1	Value 2	Value 3	Value 4	Value 5	Value 6	Value 7

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ RAMIPRYLU W SKOJARZENIU Z BISOPROLOLEM WZGLĘDEM RAMIPRYLU W MONOTERAPII U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ RAMIPRYLU W SKOJARZENIU Z BISOPROLOLEM WZGLĘDEM RAMIPRYLU W MONOTERAPII U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

				T

Zmiany wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wyjściowych mierzonych ambulatoryjnie

				T

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

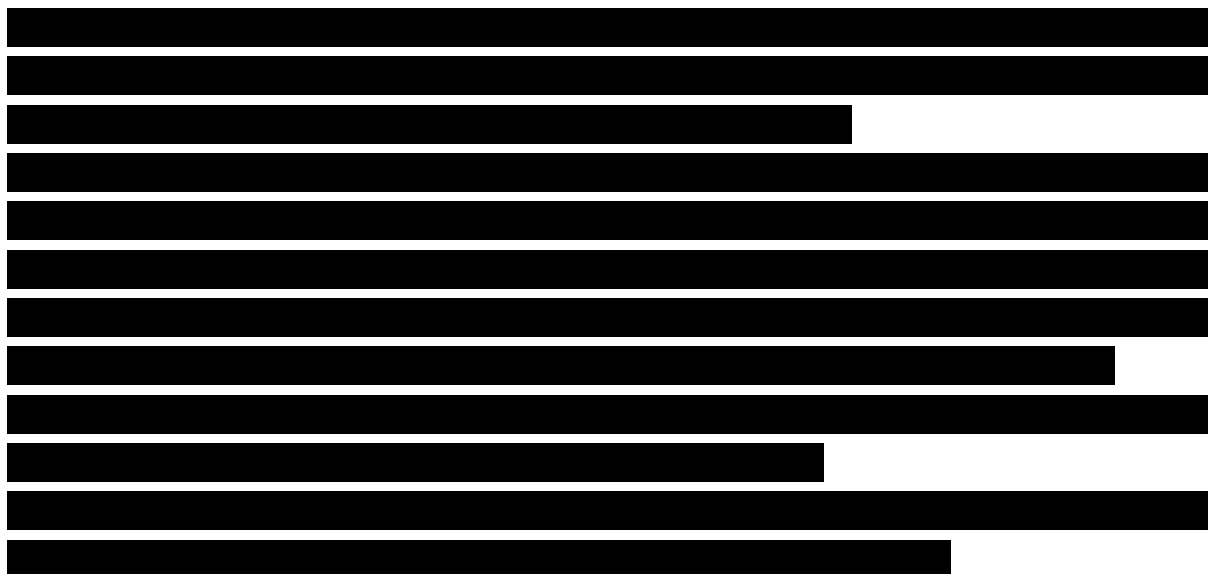
[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]



Country	Population	Area	Capital	Language	Religion
Algeria	34,000,000	2,381,741 km²	Algiers	Arabic	98% Islam
Angola	17,000,000	884,697 km²	Luanda	Portuguese	90% Catholic
Argentina	40,000,000	2,780,400 km²	Buenos Aires	Spanish	90% Catholic
Australia	20,000,000	7,741,229 km²	Canberra	English	65% Christian
Austria	8,500,000	83,858 km²	Vienna	German	85% Catholic
Bangladesh	140,000,000	147,570 km²	Dhaka	Bengali	90% Muslim
Belgium	10,500,000	30,528 km²	Brussels	Dutch, French, German	65% Catholic
Brazil	190,000,000	8,511,965 km²	Brasília	Portuguese	65% Catholic
Canada	30,000,000	9,984,670 km²	Ottawa	English, French	65% Christian
China	1,300,000,000	9,596,961 km²	Beijing	Mandarin	100% Buddhist
Colombia	40,000,000	1,104,746 km²	Bogotá	Spanish	90% Catholic
Costa Rica	4,000,000	51,067 km²	San José	Spanish	95% Catholic
Czech Republic	10,500,000	78,867 km²	Prague	Czech	90% Catholic
Denmark	5,000,000	43,094 km²	Copenhagen	Danish	80% Lutheran
Egypt	70,000,000	1,001,450 km²	Cairo	Arabic	90% Muslim
France	60,000,000	643,801 km²	Paris	French	65% Catholic
Germany	80,000,000	357,021 km²	Berlin	German	35% Christian
Greece	10,500,000	131,958 km²	Athens	Greek	95% Orthodox
India	1,000,000,000	3,287,263 km²	New Delhi	Hindi	80% Hindu
Indonesia	180,000,000	1,904,569 km²	Jakarta	Indonesian	90% Muslim
Italy	55,000,000	301,338 km²	Rome	Italian	90% Catholic
Japan	120,000,000	377,930 km²	Tokyo	Japanese	100% Buddhist
Korea	40,000,000	100,339 km²	Seoul	Korean	30% Buddhist
Madagascar	15,000,000	592,244 km²	Antananarivo	Malagasy	50% Christian
Mexico	100,000,000	1,964,375 km²	Mexico City	Spanish	90% Catholic
Netherlands	15,000,000	41,526 km²	Amsterdam	Dutch	25% Christian
Nigeria	140,000,000	923,768 km²	Abuja	English	50% Muslim
Poland	35,000,000	312,685 km²	Warsaw	Polish	90% Catholic
Portugal	10,000,000	92,090 km²	Lisbon	Portuguese	80% Catholic
Romania	20,000,000	238,391 km²	Bucharest	Romanian	90% Orthodox
Russia	140,000,000	17,098,242 km²	Moscow	Russian	70% Orthodox
Spain	40,000,000	505,992 km²	Madrid	Spanish	65% Catholic
Sweden	8,000,000	449,964 km²	Stockholm	Swedish	65% Lutheran
Switzerland	7,000,000	41,284 km²	Bern	German, French, Italian	65% Christian
Taiwan	20,000,000	36,193 km²	Taipei	Mandarin	35% Buddhist
Tanzania	30,000,000	945,087 km²	Dar es Salaam	Swahili, English	40% Muslim
Thailand	60,000,000	513,120 km²	Bangkok	Thai	95% Buddhist
Turkey	65,000,000	783,562 km²	Ankara	Turkish	90% Muslim
USA	250,000,000	9,523,450 km²	Washington D.C.	English	65% Christian
UK	55,000,000	244,818 km²	London	English	70% Christian
USSR	250,000,000	22,402,200 km²	Moscow	Russian	70% Orthodox
Yugoslavia	18,000,000	101,831 km²	Belgrade	Serbian	90% Orthodox



7. WYNIKI I WNIOSKI Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH DOTYCZĄCYCH ZASTOSOWANIA RAMIPRYLU I BISOPROLOLU

Nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych, które dotyczyłyby zastosowania ramiprylu i bisoprololu w postaci produktu złożonego lub w politerapii. Otrzymano natomiast od Zamawiającego opracowanie z meta-analizą [16], którego celem była ocena:

- charakterystyki pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego w codziennej praktyce klinicznej politerapią złożoną z ramiprylu i fumaranu bisoprololu w Polsce;
- skuteczności i bezpieczeństwa stosowania politerapii składającej się z ramiprylu i fumaranu bisoprololu.

Opracowanie to stanowiło element dokumentacji przedłożonej agencji EMA w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu interwencji wnioskowanej, czyli złożonego produktu leczniczego Ramizek Plus® (w różnych prezentacjach, w tym stanowiących przedmiot wniosku).

Dokonano retrospektywnej analizy danych z 6 wieloośrodkowych, otwartych badań porejestacyjnych przeprowadzonych w latach 2010-2020, w których wzięło udział 76 841 pacjentów oraz 5 695 osób biorących udział w populacyjnym badaniu epidemiologicznym PolSenior 1, z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego i/lub chorobą niedokrwienną serca i/lub stabilną przewlekłą niewydolnością serca leczoną politerapią z użyciem ramiprylu i fumaranu bisoprololu.

Populacja ta posłużyła do analizy skuteczności terapii hipotensyjnej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej. Populacyjna, niewyselekcjonowana kohorta z badania PolSenior1 (5695 osób) pozwala na analizę wskazań do stosowania politerapii ramiprylem i fumaranem bisoprololu u osób starszych w Polsce.

Przeprowadzono analizę w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego - ramipryl/bisoprolol 10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 5 mg/5 mg, 5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/1,25 mg w kapsułkach twardych. Produkt leczniczy jest produktem złożonym o ustalonej dawce, zawierającym dwie substancje czynne: ramipryl i fumaran bisoprololu.

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w ciągu ostatniej dekady pozwalają na analizę częstotliwości stosowania ramiprylu i bisoprololu w terapii skojarzonej, w codziennej praktyce klinicznej. Od 2010 roku Europharma M. Rachtan Sp. z o.o. kierował 6 wieloośrodkowymi, nieinterwencyjnymi badaniami obserwacyjnymi porejestacyjnymi (N = 76 841) prowadzonymi w populacji polskich pacjentów ambulatoryjnych z nadciśnieniem tętniczym. W badaniach tych zebrano pomiary ciśnienia tętniczego krwi (wykonane w gabinecie lekarskim) i dokumentację dotyczącą bezpieczeństwa. Bazy danych z tych badań posłużyły do analizy zastosowania produktów leczniczych zawierających ramipryl i bisoprolol fumaranu w codziennej praktyce klinicznej w mono- i politerapii oraz skuteczności i bezpieczeństwa tej terapii. Ponadto uzyskano dostęp do bazy danych 5 695 osób biorących udział w badaniu epidemiologicznym PolSenior 1 prowadzonym w latach 2007 – 2011. Łączna liczba pacjentów objętych analizą wyniosła 82 536 osób. Analiza dotyczyła wskazań do stosowania produktów leczniczych ramiprylu i fumaranu bisoprololu w codziennej praktyce klinicznej w mono- i politerapii oraz skuteczności i bezpieczeństwa tej terapii. Do analizy zebranych danych wykorzystano wyłącznie metody epidemiologiczne.

Zebranie takich danych w populacji polskich pacjentów było ważne z naukowego i praktycznego punktu widzenia, gdyż nie przeprowadzono badania klinicznego z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego (zawierającego stałe dawki ramiprylu i fumaranu bisoprololu), a co za tym idzie, oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii w porównaniu ze stosowaniem tych samych substancji aktywnych w formie monoproduktów.

Analizą objęto następujące badania: BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014, BONT/2013, BNT/2016 oraz BNT/2019 (łącznie 76 841 pacjentów z nadciśnieniem) a także 5 695 pacjentów z badania Polsenior 1.

Uwzględnieni w analizie pacjenci spełniali następujące kryteria:

- wiek > 18 lat;
- zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze;
- stosowanie politerapii składającej się z ramiprylu i fumaranu bisoprololu.

Szczegóły metodologiczne dotyczące walidacji i raportowania danych opisano w referencji [16].

Oceniane punkty końcowe

Oceniano dawkowanie ramiprylu i bisoprololu fumaranu, charakterystykę pacjentów, u których stosowano taką politerapię, a także skuteczność (uzyskaną kontrolę ciśnienia krwi podczas obserwacji) i bezpieczeństwo (na podstawie zgłaszanych działań niepożądanych leku). Skuteczność terapii obniżającej ciśnienie krwi określono na podstawie średnich wartości ciśnienia tętniczego krwi z dwóch pomiarów podczas wizyt ambulatoryjnych. Za skuteczną kontrolę ciśnienia krwi uznawano wartości poniżej 140 mmHg (ciśnienie skurczowe) i 90 mmHg (ciśnienie rozkurczowe) u pacjenta przyjmującego co najmniej jeden lek hipotensyjny.

Metody przeprowadzenia i charakterystyki wyjściowe pacjentów uczestniczących w badaniach pierwotnych, uwzględnionych w opracowaniu [16] przedstawiono w rozdziale 16.5.

Dawkowanie ramiprylu i bisoprololu

Stosowane dawki w badaniach obserwacyjnych, w których zbierano informacje na temat dawek leków przeciwnadciśnieniowych, wahały się od 1,25 do 20 mg na dobę zarówno dla ramiprylu, jak i bisoprololu. Najczęściej stosowaną dawką ramiprylu było 5 mg (34,2%) lub 10 mg (61,1%), natomiast bisoprololu 2,5 mg (11,1%), 5 mg (68,7%) lub 10 mg (16,5%). W podgrupie stosującej zarówno ramipryl, jak i bisoprolol było to najczęściej 5 mg+ 5 mg (24,8%), 10 mg+5 mg (38,9%), 10 mg+10 mg (11,4%) i 5 mg+10 mg (4,7%).

W badaniu PolSenior1 stosowane dzienne dawki ramiprylu wahały się od 0,625 do 20 mg, natomiast bisoprololu od 0,625 mg do 15 mg (tab. 8). Najczęściej stosowano dawki ramiprylu: 1,25 mg (6,5%), 2,5 mg (18,6%), 5 (36,7%) lub 10 mg (36,5%), natomiast bisoprololu 1,25 mg (5,9%), 2,5 mg (30,1%), 5 mg (57,0%) lub 10 mg (5,9%). W podgrupie stosującej zarówno ramipryl, jak i bisoprolol było to najczęściej 2,5+2,5 mg (6,5%), 5+2,5 mg (11,8%), 10+2,5 mg (10,6%), 5+5 mg (19,4%), 10+5 mg (25,3%), 10+10 mg (5,9%).

Tabela 22. Dzielne dawki bisoprololu i ramiprylu stosowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w badaniach obserwacyjnych, w których zarejestrowano dawki leków [16].

Badanie [skrót]	BONT/2013 [N=10 500]	BNT/2016 [N=7 014]	BNT/2019 [N=15 162]	Łącznie [N=32 676]
Stosowane dawki leków - bisoprolol				
Bisoprolol ogółem, n (%)	1 250 (11,9%)	791 (11,3%)	2 220 (14,6%)	4 261 (13,0%)
Bisoprolol 1,25 mg, n (%)	0	21 (2,7%)	96 (4,3%)	117 (2,7%)
Bisoprolol 2,5 mg, n (%)	95 (7,6%)	133 (16,8%)	246 (11,1%)	474 (11,1%)
Bisoprolol 5 mg, n (%)	979 (78,3%)	532 (67,3%)	1 416 (63,8%)	2 927 (68,7%)
Bisoprolol 7,5 mg, n (%)	0	0	24 (1,1%)	24 (0,6%)
Bisoprolol 10 mg, n (%)	176 (14,1%)	91 (11,5%)	438 (19,7%)	705 (16,5%)
Bisoprolol 20 mg, n (%)	0	14 (1,8%)	0	14 (0,3%)
Stosowane dawki leków - ramipryl				
Ramipryl ogółem, n (%)	3 647 (34,7%)	3 143 (44,8%)	4 512 (29,8%)	11 302 (34,6%)
Ramipryl 2,5 mg, n (%)	33 (0,9%)	105 (3,3%)	192 (4,3%)	330 (2,9%)
Ramipryl 5 mg, n (%)	1 059 (29,0%)	1 050 (33,4%)	1 758 (39,0%)	3 867 (34,2%)
Ramipryl 7,5 mg, n (%)	0	7 (0,2%)	0	7 (0,1%)
Ramipryl 10 mg, n (%)	2 462 (67,5%)	1 946 (61,9%)	2 496 (55,3%)	6 904 (61,1%)

Badanie [skrót]	BONT/2013	BNT/2016	BNT/2019	Łącznie
	[N=10 500]	[N=7 014]	[N=15 162]	[N=32 676]
Ramipryl 20 mg, n (%)	93 (2,6%)	14 (0,4%)	66 (1,5%)	173 (1,5%)
Ramipryl ND, n (%)	0	21 (0,7%)	0	21 (0,2%)
Stosowane dawki leków bisoprolol + ramipryl (w postaci osobnych produktów)				
Bisoprolol + ramipryl ogółem, n (%)	429 (4,1%)	371 (5,3%)	864 (5,7%)	1 664 (5,1%)
Bisoprolol + ramipryl 1,25 mg; 1,25 mg, n (%)	0	0	0	0
Bisoprolol + ramipryl 1,25 mg; 2,5 mg, n (%)	0	7 (1,9%)	0	7 (0,4%)
Bisoprolol + ramipryl 1,25 mg; 5 mg, n (%)	0	0	24 (2,8%)	24 (1,4%)
Bisoprolol + ramipryl 1,25 mg; 10 mg, n (%)	0	0	24 (2,8%)	24 (1,4%)
Bisoprolol + ramipryl 2,5 mg; 1,25 mg, n (%)	0	0	0	0
Bisoprolol + ramipryl 2,5 mg; 2,5 mg, n (%)	11 (2,6%)	7 (1,9%)	18 (2,1%)	36 (2,2%)
Bisoprolol + ramipryl 2,5 mg; 5 mg, n (%)	0	28 (7,5%)	66 (7,6%)	94 (5,6%)
Bisoprolol + ramipryl 2,5 mg; 10 mg, n (%)	21 (4,9%)	0	42 (4,9%)	63 (3,8%)
Bisoprolol + ramipryl 5 mg; 2,5 mg, n (%)	0	7 (1,9%)	18 (2,1%)	25 (1,5%)
Bisoprolol + ramipryl 5 mg; 5 mg, n (%)	105 (24,5%)	56 (15,1%)	252 (29,2%)	413 (24,8%)
Bisoprolol + ramipryl 5 mg; 7,5 mg, n (%)	0	7 (1,9%)	0	7 (0,4%)
Bisoprolol + ramipryl 5 mg; 10 mg, n (%)	208 (48,5%)	217 (58,5%)	222 (25,7%)	647 (38,9%)
Bisoprolol + ramipryl 5 mg; 20 mg, n (%)	31 (7,2%)	0	6 (0,7%)	37 (2,2%)
Bisoprolol + ramipryl 7,5 mg; 10 mg, n (%)	0	0	6 (0,7%)	6 (0,4%)
Bisoprolol + ramipryl 10 mg; 2,5 mg, n (%)	0	0	6 (0,7%)	6 (0,4%)
Bisoprolol + ramipryl 10 mg; 5 mg, n (%)	11 (2,6%)	7 (1,9%)	60 (6,9%)	78 (4,7%)
Bisoprolol + ramipryl 10 mg; 10 mg, n (%)	42	28 (7,5%)	120 (13,9%)	190 (11,4%)
Bisoprolol + ramipryl 20 mg; 10 mg, n (%)	0	7 (1,9%)	0	7 (0,4%)

ND – brak danych.

Tabela 23. Dawki bisoprololu i ramiprylu stosowane oddzielnie przez uczestników badania PolSenior1 [16].

Dawka leku	Bisoprolol	Ramipryl
	[N=717]	[N=727]
0,625 mg, n (%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)
0,75 mg, n (%)	0	1 (0,1%)
1,25 mg, n (%)	42 (5,9%)	47 (6,5%)
1,5 mg, n (%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
1,75 mg, n (%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
2,5 mg, n (%)	216 (30,1%)	135 (18,6%)
5 mg, n (%)	409 (57,0%)	267 (36,7%)
7,5 mg, n (%)	2 (0,3%)	2 (0,3%)
10 mg, n (%)	42 (5,9%)	265 (36,5%)
12,5 mg, n (%)	2 (0,3%)	0

15 mg, n (%)	1 (0,1%)	4 (0,6%)
20 mg, n (%)	0	1 (0,1%)

Tabela 24. Kombinacje dawek bisoprololu i ramiprylu stosowanych w terapii skojarzonej, przez uczestników badania PolSenior1 [16].

Dawki leków	Bisoprolol + ramipryl [N=170]
1,25 mg; 1,25 mg, n (%)	1 (0,6%)
1,25 mg; 2,5 mg, n (%)	2 (1,2%)
1,25 mg; 5 mg, n (%)	5 (2,9%)
1,25 mg; 10 mg, n (%)	2 (1,2%)
2,5 mg; 1,25 mg, n (%)	5 (2,9%)
2,5 mg; 2,5 mg, n (%)	11 (6,5%)
2,5 mg; 5 mg, n (%)	20 (11,8%)
2,5 mg; 10 mg, n (%)	18 (10,6%)
5 mg; 1,25 mg, n (%)	7 (4,1%)
5 mg; 2,5 mg, n (%)	6 (3,5%)
5 mg; 5 mg, n (%)	33 (19,4%)
5 mg; 10 mg, n (%)	43 (25,3%)
5 mg; 15 mg, n (%)	2 (1,2%)
7,5 mg; 10 mg, n (%)	1 (0,6%)
10 mg; 5 mg, n (%)	3 (1,8%)
10 mg; 10 mg, n (%)	10 (5,9%)
12,5 mg; 5 mg, n (%)	1 (0,6%)

Dane z zakresu skuteczności obliczono oddzielnie dla badań obserwacyjnych z zarejestrowanymi dawkami leku i bez nich oraz dla badania epidemiologicznego (PolSenior1) dla osób leczonych ramiprylem i bisoprololem (N = 1 664; N = 2 872 i N = 170). Z zakresu bezpieczeństwa obliczono dla całej grupy pacjentów uczestniczących w badaniach obserwacyjnych leczonych ramiprylem lub bisoprololem (N=31 412) oraz terapią skojarzoną ramiprylem i bisoprololem (N=4 536).

7.1. WYNIKI Z ZAKRESU SKUTECZNOŚCI

Wyniki z meta-analizy badań obserwacyjnych

Skuteczność skojarzonej terapii hipotensyjnej ramiprylem i bisoprololem wynosiła:

- 29,5% [95% CI: 27,8; 31,2] na podstawie meta-analizy badań obserwacyjnych baz danych na temat dawkowania leków hipotensyjnych, przeprowadzonych w latach 2010 – 2014;
- 57,5% [95% CI: 55,1; 59,8] na podstawie meta-analizy badań obserwacyjnych z zarejestrowanymi dawkami leków hipotensyjnych, przeprowadzonych w latach 2013 – 2019.

Ogólna skuteczność terapii hipotensyjnej ramiprylem i bisoprololem w badaniach obserwacyjnych objętych meta-analizą wyniosła 39,7% [95% CI: 38,3; 41,2].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano następujące opracowania wtórne, w których analizowano zależność między przyjmowaniem preparatu złożonego w formie pojedynczej tabletki (ang. *Fixed-Dose Combination*, FDC) względem politerapii tj. stosowaniem

terapii skojarzonej w postaci osobnych tabletek, w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a parametrami obrazującymi stopień przestrzegania zaleceń lekarskich, takimi jak: przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*), stosowanie się do zaleceń lub podporządkowanie się zaleceniom (ang. *compliance*) i wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*):

- 6 przeglądów systematycznych z meta-analizami: Parati i wsp. 2021 [17], Weisser i wsp. 2020 [18], Kawalec i wsp. 2018 [19], Du i wsp. 2018 [20], Mallat i wsp. 2016 [21], Dean i wsp. 2024 [30];
- 8 przeglądów systematycznych bez meta-analiz: Tsioufis i wsp. 2020 [22], Baumgartner i wsp. 2020 [23], Mukete i wsp. 2016 [24], Carbajal i wsp. 2023 [25], Gottwald-Hostalek i wsp. 2023 [26], Hostalek-Gottwald i wsp. 2022 [27], Izeogu i wsp. 2020 [28], Paoli i wsp. 2024 [29];
- 1 analizy weryfikacyjnej nr 105/2017 [31], w której przedstawiono wyniki zaktualizowanej meta-analizy, dotyczącej porównania FDC vs FEC.

Ocenę jakości metodologicznej przeglądów systematycznych w skali AMSTAR przedstawiono w aneksie w rozdziale 16.11.

W uwzględnionych opracowaniach stosowano następujące pojęcia, odnoszące się do stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich:

- ang. *adherence* – obrazujące stopień, w jakim zachowanie pacjenta jest zgodne z zaleceniami medycznymi wydanymi przez lekarza w odniesieniu do przyjmowanego leczenia, przestrzegania diety czy modyfikacji stylu życia. Inaczej mówiąc, pojęcie określa stopień współpracy pacjenta z lekarzem („przestrzeganie zaleceń”);
- ang. *compliance* - obrazujące postępowanie pacjenta zgodne z zaleceniami medycznymi dotyczącymi zakresu, w jakim pacjent przestrzega systematycznego przyjmowania dawki i pory dnia zgodnie z zaleconym schematem („stosowanie się do zaleceń, podporządkowanie się zaleceniom”);
- ang. *persistence* – obrazujące postępowanie pacjenta zgodnie z zaleceniami medycznymi, zwłaszcza dotyczącymi przestrzegania schematu leczenia w perspektywie długoterminowej („wytrwałość w leczeniu”) [148], [186].

8.1. WYNIKI PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNY Z META-ANALIZAMI, DOTYCZĄCYMI ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STOSOWANIEM PRODUKTÓW ZŁOŻONYCH A PARAMETRAMI OBRAZUJĄCYMI STOPIEŃ PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ LEKARSKICH U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

8.1.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY Z META-ANALIZĄ Parati i wsp. 2021

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą Parati i wsp. 2021 [17] była ocena, czy terapia skojarzona w postaci produktu złożonego (FDC) prowadzi do poprawy stosowania się do zaleceń (*adherence*), poprawy wytrwałości w leczeniu (*persistence*) i w konsekwencji lepszej kontroli ciśnienia tętniczego w porównaniu z terapią za pomocą analogicznych leków, ale stosowanych w postaci osobnych preparatów (ang. *free-equivalent combination*; FEC), u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Szczegółową metodykę zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Metodyka przeglądu systematycznego Parati i wsp. 2021 [17].

Aspekt metodologiczny	Opis
Uwzględniona populacja pacjentów	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym.
Przeszukane bazy danych	Przegląd systematyczny jak i analizę jego wyników przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA). Przeszukano: - bazy danych: EMBASE, Medline oraz Cochrane Library, w lipcu 2020 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do interwencji oraz populacji (wykluczano publikacje w języku innym niż angielski); - ręcznie dostępne abstrakty z konferencji naukowych organizowanych przez <i>American Society of Hypertension</i> (ASH), <i>European Society of Cardiology</i> (ESC), <i>European Society of Hypertension</i> (ESH) oraz <i>International Society of Hypertension</i> (ISH), opublikowane pomiędzy 2014 a 2020 rokiem.
Kryteria włączenia badań do przeglądu według schematu PICOS	- populacja i interwencja: dorośli pacjenci w wieku co najmniej 18 lat, ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym, stosujący terapię w postaci produktu złożonego (w skład którego wchodziły leki rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej), w porównaniu z tymi samymi lekami stosowanymi w ramach osobnych tabletek (FEC); - punkty końcowe: stopień stosowania się do zaleceń (<i>adherence</i>), wytrwałość w leczeniu (<i>persistence</i>), osiągnięcie docelowej wartości ciśnienia tętniczego, redukcja ciśnienia krwi.
Kryteria wykluczenia badań z przeglądu	- publikacje w języku innym niż angielski.
Ocena jakości metodologicznej zakwalifikowanych badań	Narzędzie <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań randomizowanych, skala NOS dla badań nierandomizowanych z grupą kontrolną.
Metodyka meta-analizy	Przeprowadzono bezpośrednią meta-analizę parami w celu porównania redukcji ciśnienia krwi pomiędzy produktami złożonymi w porównaniu z politerapią (FEC), stosując model efektów stałych lub losowych, w zależności od wyniku testu heterogenności. W przypadku parametrów ciągłych do meta-analizy wykorzystano średnią, a różnice w parametrach ciągłych analizowano jako średnią różnicę (MD) z 95% CI. Heterogenność pomiędzy badaniami została oceniona z zastosowaniem testu Q, I ² i statystyki τ^2 .

CI – przedział ufności; FEC (ang. *free-equivalent combination*); - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów, politerapia; PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) - populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny, badanie.

Ogółem, do przeglądu systematycznego pierwotnie włączono 44 badania, których zastawienie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Kluczowe informacje o badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Parati i wsp. 2021 [17].

Badanie	Typ badania	Stosowana terapia, N	
		FDC	FEC
Baser i wsp.	Retrospektywna analiza bazy danych	ACEi+CCB, N=3259	ARB+CCB, N=9369
Braun i wsp.	Prospektywne, otwarte, nierandomizowane, II fazy	ARB+CCB, N=176	ARB+CCB, N=257
Breitschdel i wsp.	Retrospektywna analiza bazy danych	ARB+diuretyk, N=45511	ARB+diuretyk, N=26172
Bricout-Hennel i wsp.	Międzynarodowe, RCT, otwarte, III fazy	Diuretyk+CCB, N=77	Diuretyk+CCB, N=77
Czarnecka i wsp.	Wieloośrodkowe, obserwacyjne	BB+CCB, N=bd	BB+CCB, N=bd
Degli Esposti i wsp.	Retrospektywne kohortowe	ACEi+CCB, N=302	ACEi+CCB, N=791
Dezii	Retrospektywna analiza bazy danych	ACEi+ diuretyk, N=2613	ACEi+ diuretyk, N=1329
Dickson i Plauschiant	Longitudinalne, retrospektywne kohortowe	ACEi+CCB, N=2336	ACEi+CCB, N=3368
Erdoğan i wsp.	Nierandomizowane	ARB+CCB, N=49	ARB+CCB, N=49
Fendrikova i Skibitsky	Otwarte, prospektywne, RCT	ACEi+ BB+CCB, N=30	ACEi+ BB+CCB, N=31
Glezer	Obserwacyjne	ACEi+CCB, N=bd	ACEi+CCB, N=bd
Glezer i Sechenov	Subanaliza badania obserwacyjnego	ACEi+CCB, N=459	ACEi+CCB, N=459
Hess i wsp.	Retrospektywne, kohortowe	ARB+diuretyk/ACEi+diuretyk/ ACEi+CCB, N=7225	ARB+diuretyk/ ACEi+diuretyk/ ACEi+CCB, N=7224
Ho i wsp.	Retrospektywna analiza bazy danych	ACEi+diuretyk, N=13 176	ACEi+ diuretyk, N=4392
Hostalek i wsp.	Obserwacyjne	CCB+BB, N=4288	CCB+BB, N=4288
Hsu i wsp.	Retrospektywna analiza bazy danych	ARB+diuretyk, N=5725	ARB+diuretyk, N=1623
Hussein i wsp.	Retrospektywna analiza bazy danych	CCB+ statyna, N=bd	CCB+ statyna, N=bd
Jin-Young i wsp.	Retrospektywne, obserwacyjne, nieinterwencyjne, wieloośrodkowe	ARB+ statyna, N=757	ARB+ statyna, N=707
Koval i wsp.	Otwarte, RCT	ACEi+diuretyk+CCB, N=39	ACEi+diuretyk+CCB, N=36
Machniki i wsp.	Retrospektywna analiza bazy danych	ARB+CCB+diuretyk, N=1884	ARB+CCB+diuretyk, N=1884
Marazzi i wsp.	RCT, prospektywne, wieloośrodkowe	ACEi+ARB+ statyna +diuretyk, N=154	ACEi+ARB+ statyna + diuretyk, N=152
Mazza i wsp.	Interwencyjne, w grupach równoległych	ACEi+ diuretyk+CCB, N=41	ACEi+ diuretyk+CCB, N=41
Mazza i wsp.	Interwencyjne	ACEi+diuretyk+CCB, N=92	ACEi+diuretyk+CCB, N=92
McLay i wsp.	RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo	CCB+BB, N= bd	CCB+BB, N=bd
Nedogoda i Stojanov	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, RCT	ACEi+ARB+CCB, N=75	ACEi+ARB+CCB, N=73

Badanie	Typ badania	Stosowana terapia, N	
		FDC	FEC
Nguyen	Otwarte, RCT, wieloośrodkowe	ACEi+CCB+statyna, N=bd	ACEi+CCB+statyna, N=bd
Panjabi i wsp.	Obserwacyjne, retrospektywne	ARB+ACEi+BB, N=10696	ARB+ACEi+BB, N=5594
Patel i wsp.	Retrospektywne, longitudinalne, kohortowe	CCB+statyna, N=bd	CCB+statyna, N=bd
Rock i wsp.	Retrospektywne, kohortowe	Różne, N=193	Różne, N=136
Schaffer i wsp.	Retrospektywna analiza bazy danych	ACEi+ statyna, N=3996	ACEi+ statyna, N=5434
Schweizer i wsp.	Prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, RCT, dwuczęściowe	ARB+diuretyk, N=197	ARB+diuretyk, N=138
Schweizer i wsp.	Otwarte, jednoramienne	ARB+diuretyk, N=123	ARB+diuretyk, N=186
Simons i wsp.	Analiza <i>post-hoc</i> badania obserwacyjnego	CCB+statyna, N=4146	CCB+statyna, N=6204
Simons	Retrospektywna analiza bazy danych	ACEi+CCB, N=9340	ACEi+statyna, N=3093
Simonyi i Ferenci	Retrospektywna analiza bazy danych	ACEi+CCB, N=10449	ACEi+CCB, N=20096
Simonyi i wsp.	Retrospektywna analiza bazy danych	ACEi+CCB, N=87 755	ACEi+CCB, N=19 365
Tanaka i wsp.	RCT, wieloośrodkowe, w grupach równoległych	ARB+diuretyk, N=26	ARB+CCB, N=23
Tasic i wsp.	RCT, międzynarodowe, wieloośrodkowe	ACEi+ diuretyk+CCB, N=6	ACEi+ diuretyk+CCB, N=6
Tung i wsp.	Retrospektywna analiza bazy danych	ARB+CCB, N=1136	ARB+CCB, N=4544
Visco i wsp.	RCT	ACEi+CCB, N=26	ACEi+CCB, N=13
Xie i wsp.	Retrospektywna analiza bazy danych	ARB+CCB+diuretyk, N=8516	ARB+CCB+diuretyk, N=8949
Yang i wsp.	Retrospektywna analiza bazy danych	ARB+CCB/ARB+diuretyk/ACEi+ diuretyk, N=382 476	ARB+CCB/ARB+diuretyk/ACEi+ diuretyk, N=197 375
Ah i wsp.	Retrospektywna analiza bazy danych	ARB+diuretyk+CCB, N=20 175	ARB+diuretyk+CCB, N=20 175
Zeng i wsp.	Retrospektywna analiza bazy danych	ARB+CCB, N=2213	ARB+CCB, N=2312

ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB – bloker receptora dla angiotensyny II (sartan); BB – beta-bloker; bd – brak danych; CCB – bloker kanału wapniowego; FDC (ang. *fixed-dose combination*) - produkt złożony; FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów, politerapia; RCT – badanie randomizowane. * publikacje pełnotekstowe.

Ocena stopnia stosowania się do zaleceń (ang. *adherence*)

Ogółem w 23 badaniach oceniano stopień przestrzegania zaleceń, ale stosowano wiele metod oceny tego punktu końcowego, w tym:

- odsetek dni objętych leczeniem (definiowany jako liczba dni objętych leczeniem podzielona przez liczbę dni w okresie objętym leczeniem $\times 100$) w 11 z 23 badań;
- współczynnik posiadania leków (definiowany jako suma dni leczenia podzielona przez liczbę dni w obserwowanym okresie) w 8 z 23 badań;
- liczenie tabletek i inne metody ilościowe były stosowane w 5 z 23 badań.

Ogółem spośród 23 badań:

- w 18 (78,3%) wykazano istotną poprawę przestrzegania zaleceń (adherence) w wyniku stosowania produktów złożonych, względem politerapii, tj. stosowania tych samych leków w osobnych preparatach (FEC);
- w badaniu Yang i wsp. (4,3%) nie przeprowadzono analizy statystycznej, jednakże zaobserwowano liczbowo wyższy stopień przestrzegania zaleceń w wyniku stosowania FDC (72,8%) względem politerapii (61,3%), tj. stosowania tych samych leków w osobnych preparatach;
- w trzech badaniach (13,0%) stopień przestrzegania zaleceń był porównywalny w obu grupach (FDC vs FEC);
- jedynie w badaniu Schaffer i wsp. (4,3%) pacjenci stosujący FDC w mniejszym stopniu przestrzegali zaleceń niż osoby leczone FEC.

Wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*)

Wytrwałość w leczeniu oceniano w 16 badaniach, a sposób raportowania tego punktu końcowego był podobny i opierał się na analizie czasu do przerywania leczenia. Niemniej jednak definicje czasu do przerywania leczenia nieco różniły się pomiędzy badaniami tj. przerywanie leczenia określano jako przerwa w terapii wynosząca od 30 dni do 6 miesięcy.

Ogółem spośród 16 badań:

- w 14 (87,5%) wykazano, że pacjenci stosujący produkty złożone są bardziej wytrwali w leczeniu lub rzadziej przerywają leczenie w porównaniu z osobami leczonymi tymi samymi lekami podawanymi w osobnych preparatach (FEC);
- w dwóch badaniach (12,5%) odnotowano liczbową różnicę w wytrwałości w leczeniu na korzyść FDC, niemniej jednak nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej wyników - w badaniu Breitscheidel i wsp. wykazano, że pacjenci stosujący FDC byli istotnie bardziej wytrwali w leczeniu niż osoby leczone FEC; podobnie w badaniu Simons i wsp. wykazano, że mediana czasu wytrwałości w leczeniu była dłuższa w przypadku pacjentów stosujących FDC w porównaniu z FEC.

Obniżenie ciśnienia krwi

W 20 badaniach analizowano redukcję ciśnienia krwi. Pomiar w gabinecie był przeprowadzany w 13 badaniach, pomiar ambulatoryjny w 6, a w domu jedynie w 2 dwóch badaniach a w dwóch badaniach nie sprecyzowano metody pomiaru.

Spośród badań, w których oceniano zmianę skurczowego ciśnienia krwi:

- w 8 (40%) wykazano podobne obniżenie skurczowego ciśnienia krwi w wyniku stosowania FDC w porównaniu z FEC;
- w 3 badaniach (15%) wykazano, że redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi była istotnie statystycznie większa w wyniku stosowania FDC w porównaniu z FEC;

- w 9 badaniach (45%) oceniano zmianę skurczowego ciśnienia krwi u pacjentów przestawionych ze stosowania FEC na FDC; w 6 z tych badań wykazano istotną statystycznie redukcję ciśnienia tętniczego krwi po przestawieniu na FDC, a w 3 badaniach – liczbową różnicę na korzyść FDC.

Spośród 18 badań, w których oceniano zmianę rozkurczowego ciśnienia krwi:

- w 8 nie odnotowano różnic pomiędzy zastosowaniem FDC a FEC;
- w 2 (16,7%) badaniach odnotowano, że rozkurczowe ciśnienie krwi było istotnie niższe w wyniku stosowania FDC w porównaniu z FEC;
- w 8 badaniach, w których oceniano zmianę rozkurczowego ciśnienia krwi u pacjentów przestawionych ze stosowania FEC na FDC, w 4 odnotowano istotną redukcję ciśnienia rozkurczowego po przestawieniu na FDC, w 3 liczbową różnicę na korzyść FDC (w badaniach tych nie przeprowadzano formalnej analizy statystycznej) a w jednym badaniu nie odnotowano różnic w rozkurczowym ciśnieniu krwi.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy zmiany ciśnienia krwi, w podziale na ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, z uwzględnieniem badań, w których oceniano takie pomiary.

Tabela 30. Wyniki meta-analizy dla zmiany ciśnienia krwi z przeglądu systematycznego Parati i wsp. 2021 [17].

Punkt czasowy	Liczba uwzględnionych badań w meta-analizie	MD [95% CI]*	p*
Względna redukcja skurczowego ciśnienia krwi [mmHg] dla porównania FDC vs FEC [95% CI]			
4 tydzień terapii	5 badań z grupą kontrolną	-1,99 [-3,39; -0,59] (model efektów stałych) -1,10 [-5,13; 2,93] (model efektów losowych)	<0,05 dla modelu efektów stałych >0,05 dla modelu efektów losowych
	3 badania w populacji pacjentów wcześniej stosujących FEC	-5,16 [-6,26; -4,05] (model efektów stałych) -4,75 [-7,88; -1,62] (model efektów losowych)	<0,05 dla modelu efektów stałych <0,05 dla modelu efektów losowych
8 tydzień terapii	3 badania z grupą kontrolną	0,77 [-1,81; 3,36] (model efektów stałych) 0,73 [-2,87; 4,34] (model efektów losowych)	>0,05 dla modelu efektów stałych >0,05 dla modelu efektów losowych
	2 badania w populacji pacjentów wcześniej stosujących FEC	-25,61 [-27,50; -23,72] (model efektów stałych) -25,76 [-28,55; -22,96] (model efektów losowych)	<0,05 dla modelu efektów stałych <0,05 dla modelu efektów losowych
12 tydzień terapii	4 badania z grupą kontrolną	-4,38 [-6,12; -2,65] (model efektów stałych) -3,99 [-7,92; -0,07] (model efektów losowych)	<0,05 dla modelu efektów stałych <0,05 dla modelu efektów losowych
	1 badanie w populacji pacjentów wcześniej stosujących FEC	-33,10 [-47,72; -18,48]	<0,05 (oba modele)
Względna redukcja rozkurczowego ciśnienia krwi [mmHg] dla porównania FDC vs FEC [95% CI]			
4 tydzień terapii	4 badania z grupą kontrolną	-1,36 [-2,24; -0,47] (model efektów stałych) -0,39 [-3,16; 2,38] (model efektów losowych)	<0,05 dla modelu efektów stałych >0,05 dla modelu efektów losowych

Punkt czasowy	Liczba uwzględnionych badań w meta-analizie	MD [95% CI]*	p*
		<u>losowych</u>	losowych
	3 badania w populacji pacjentów wcześniej stosujących FEC	-6,04 [-6,71; -5,37] (model efektów stałych) -5,78 [-9,22; -2,35] (<u>model efektów losowych</u>)	<0,05 dla modelu efektów stałych <0,05 dla modelu efektów losowych
8 tydzień terapii	2 badania z grupą kontrolną	1,46 [-0,98; 3,91] (<u>model efektów stałych</u>) 1,48 [-1,05; 4,01] (model efektów losowych)	>0,05 dla modelu efektów stałych >0,05 dla modelu efektów losowych
	2 badania w populacji pacjentów wcześniej stosujących FEC	-11,10 [-12,78; -9,42] (model efektów stałych) -11,14 [-13,52; -8,75] (<u>model efektów losowych</u>)	<0,05 dla modelu efektów stałych <0,05 dla modelu efektów losowych
12 tydzień terapii	4 badania z grupą kontrolną	-1,59 [-2,29; -0,88] (model efektów stałych) -1,54 [-2,67; -0,41] (<u>model efektów losowych</u>)	<0,05 dla modelu efektów stałych <0,05 dla modelu efektów losowych
	1 badanie w populacji pacjentów wcześniej stosujących FEC	-15,00 [-21,62; -8,38]	<0,05 (oba modele)

*wartości podane w referencji, preferowany model podkreślono; FDC (ang. *fixed-dose combination*) - produkt złożony; FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że stosowanie FDC względem FEC w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się (na podstawie wyników dla preferowanego modelu) z:

- trendem w kierunku redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi po 4 tygodniach terapii, w przypadku uwzględniania badań z grupą kontrolną; w przypadku badań, w których pacjentów przestawiano z terapii FEC na FDC wykazano istotną statystycznie redukcję ciśnienia skurczowego w wyniku stosowania FDC;
- brakiem różnic w zakresie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi po 8 tygodniach terapii w przypadku uwzględniania badań z grupą kontrolną; w przypadku badań, w których pacjentów przestawiano z terapii FEC na FDC wykazano istotną statystycznie redukcję ciśnienia skurczowego w wyniku stosowania FDC;
- istotną statystycznie redukcją skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi po 12 tygodniach terapii, w przypadku uwzględniania badań z grupą kontrolną.

Osiągnięcie docelowego ciśnienia krwi

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowe ciśnienie krwi był oceniany w 9 badaniach; w większości (6/9) przypadków docelowy poziom ciśnienia krwi był definiowany jako wartość ciśnienia skurczowego/rozkurczowego wynosząca <140/90 mmHg.

Spośród badań, w których oceniano odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowy poziom ciśnienia krwi:

- w 3 badaniach (33,3%) istotnie statystycznie więcej pacjentów osiągnęło docelowy poziom ciśnienia krwi w wyniku stosowania FDC w porównaniu z FEC;

- w 2 badaniach liczbowo więcej pacjentów osiągnęło docelowy poziom ciśnienia krwi w wyniku stosowania FDC w porównaniu z FEC, ale nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej wyników;
- w 1 badaniu (11%) istotnie statystycznie więcej pacjentów osiągnęło docelowy poziom ciśnienia tętniczego krwi w wyniku stosowania FEC w porównaniu z FDC;
- w 1 badaniu (11%) porównywalny odsetek pacjentów leczonych FDC jak i FEC osiągnął docelową wartość ciśnienia tętniczego;
- w 2 badaniach, z uwagi na ich obserwacyjny charakter lub nietypowy, wieloetapowy projekt było niemożliwe porównanie efektów FDC względem FEC; niemniej jednak w badaniach tych $\geq 49\%$ pacjentów którzy nie uzyskali odpowiedzi w wyniku stosowania FEC, uzyskało docelowy poziom ciśnienia krwi w wyniku terapii FDC.

8.1.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY Z META-ANALIZĄ Weisser i wsp. 2020

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą Weisser i wsp. 2020 [18] była ocena czy terapia skojarzona w postaci produktu złożonego (FDC) prowadzi do poprawy stosowania się do zaleceń (adherence), poprawy wytrwałości w leczeniu (persistence) w porównaniu z terapią skojarzoną za pomocą analogicznych leków, ale stosowanych w postaci osobnych preparatów (FEC) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią lub obydwooma schorzeniami.

Szczegółową metodykę zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Metodyka przeglądu systematycznego Weisser i wsp. 2020 [18].

Aspekt metodologiczny	Opis
Uwzględniona populacja pacjentów	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią lub obydwooma schorzeniami.
Przeszukane bazy danych	Przeszukano: - bazę danych PubMed (brak danych na temat szczegółów wyszukiwania).
Kryteria włączenia badań do przeglądu według schematu PICOS	Wszystkie kryteria włączenia musiały być spełnione łącznie: - pacjenci z nadciśnieniem, dyslipidemią lub obydwooma schorzeniami; - badania porównujące zastosowanie dwóch leków (FDC vs FEC); - badania prospektywne lub retrospektywne kohortowe; - badania uwzględniające co najmniej jeden z punktów końcowych rekomendowanych przez ISPOR lub towarzystwo naukowe, dotyczący stopnia przestrzegania zaleceń/wytrwałości w leczeniu [stopień posiadania leku; MPR lub odsetek dni objętych leczeniem; PDC], wytrwałość w leczeniu, wyniki dotyczące zmiany ciśnienia krwi]; - badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej; - badania z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 6 miesięcy; - badania opublikowane w języku angielskim.
Kryteria wykluczenia badań z przeglądu	- nie podano.
Ocena jakości metodologicznej zakwalifikowanych badań	Brak danych, nie oceniano.
Metodyka meta-analizy	Przeprowadzono meta-analizę w celu porównania FDC vs FEC, stosując model efektów stałych lub losowych, w zależności od wyniku testu I^2 . Dla danych dychotomicznych obliczano OR [95% CI] a dla danych typu czas do zdarzenia – HR [95% CI].

CI – przedział ufności; FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia (ang. *free-equivalent combination*); PICOS: ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny, badanie. MPR – stopień posiadania leku (ang. *Medical Possession Rate*); PDC - odsetek dni objętych leczeniem (ang. *Proportion of Days Covered*).

Ogółem, do przeglądu systematycznego włączono 11 badań, których zastawienie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Kluczowe informacje o badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Weisser i wsp. 2020 [18].

Badanie	Populacja/ wskazanie	Liczba pacjentów (FDC)	Klasy stosowanych leków
Terapia z uwzględnieniem statyn			
Hussein i wsp. (2010)	Nadciśnienie/ dyslipidemia	35 430 (3136)	CCB/statyna
Patel i wsp. (2008)	Nadciśnienie/ dyslipidemia	4703 (795)	CCB/ statyna
Simons i wsp. (2011)	Nadciśnienie/ dyslipidemia	10 350 (4146)	CCB/ statyna
Balu i wsp. (2009)	Dyslipidemia	8988 (6638)	Niacyna/ statyna
Kamat i wsp. (2011)	Dyslipidemia	42460 (38847)	Niacyna lub ezetymib)/ statyna
Terapie bez statyn			
Ram i wsp. (2012)	Nadciśnienie	46706 (32807)	CCB/ARB
Levi i wsp. (2016)	Nadciśnienie	4890 (3057)	CCB/ARB
Brixner i wsp. (2008)	Nadciśnienie	2189 (1628)	ARB/HCTZ
Machnicki i wsp. (2015)	Nadciśnienie	3768 (1884)	CCB/ARB/HCTZ
Jackson i wsp. (2008)	Nadciśnienie	908 (619)	CCB/ARB/HCTZ
Xie i wsp. (2014)	Nadciśnienie	17465 (8516)	CCB/ARB/HCTZ

ARB – bloker receptora dla angiotensyny II (sartan); CCB – bloker kanału wapniowego; FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia (ang. *free-equivalent combination*); HCTZ – hydrochlorotiazyd (diuretyk).

W większości badań uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym. Jedynie w dwóch badaniach brali udział tylko chorzy z dyslipidemią.

Wytrwałość w leczeniu (*persistence*)

Wytrwałość w leczeniu mierzono jako czas do przerwy w leczeniu wynoszącej 30 lub 60 dni lub jako wystąpienie 30-dniowej przerwy w leczeniu w okresie badania.

Tabela 33. Wyniki meta-analizy dla wytrwałości w leczeniu dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Weisser i wsp. 2020 [18].

Punkt końcowy	Parametr [95% CI]*	p*
Czas do przerwy w leczeniu wynoszącej 30 dni	HR=1,23 [1,15; 1,33]	<0,001
Czas do przerwy w leczeniu wynoszącej 60 dni	HR=2,03 [1,77; 2,33]	<0,001
30-dniowa przerwa w leczeniu	OR=3,51 [3,06; 4,02]	0,001

*wartości podane w referencji; FDC (ang. *fixed-dose combination*) - produkt złożony; FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia.

Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (głównie) i/lub dyslipidemią, czas do przerwy w leczeniu był istotnie statystycznie dłuższy w wyniku stosowania FDC niż FEC; również szansa na wystąpienia 30-dniowej przerwy w leczeniu była wyższa w przypadku stosowania FEC w porównaniu z FDC.

Wskaźnik posiadania leku (MPR)

Wskaźnik posiadania leku (ang. *Medical Possession Rate*) definiowano jako stosunek liczby dni, w czasie których pacjent posiadał lek do liczby dni, w których pacjent powinien go przyjmować.

Tabela 34. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do wskaźnika posiadania leku (MPR) dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Weisser i wsp. 2020 [18].

Punkt końcowy	Parametr [95% CI]*	p*
MPR po 12 miesiącach terapii	OR=2,13 [1,30; 3,47]	<0,0025
Różnica w średnim MPR po 12 miesiącach terapii	MD=0,08 [0,03; 0,13]	0,0017

*wartości podane w referencji; FDC (ang. *fixed-dose combination*) - produkt złożony; FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia.

Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (głównie) i/lub dyslipidemią średni wskaźnik posiadania leku był istotnie statystycznie wyższy w wyniku stosowania FDC niż FEC; również szansa na uzyskanie wyższego wskaźnika posiadania leku była wyższa w przypadku stosowania FDC w porównaniu z FEC.

Szansa na uzyskanie docelowego ciśnienia krwi

Szansę na uzyskanie docelowego poziomu ciśnienia krwi oceniano w jednym badaniu i była ona istotnie statystycznie wyższa w wyniku stosowania FDC w porównaniu z FEC (OR=1,22; 95% CI: 1,10; 1,35; p<0,001).

Odsetek dni objętych leczeniem (PDC)

Odsetek dni objętych leczeniem (ang. *Proportion of Days Covered*) obliczany był jako stosunek liczby dni, przez które pacjent był zaopatrzony w lek w danym okresie, do całkowitej liczby dni w tym okresie.

Tabela 35. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do odsetka dni objętych leczeniem (PDC) dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Weisser i wsp. 2020 [18].

Punkt końcowy	OR [95% CI]*	p*
PDC ≥80% po 6 miesiącach terapii	1,78 [1,30; 2,45]	0,004
PDC ≥80% po 12 miesiącach terapii	1,85 [1,71; 2,37]	<0,001

*wartości podane w referencji; FDC (ang. *fixed-dose combination*) - produkt złożony; FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia.

Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (głównie) i/lub dyslipidemią szansa na uzyskanie $\geq 80\%$ odsetka dni objętych leczeniem (PDC) była istotnie statystycznie wyższa w wyniku stosowania FDC niż FEC.

Wizyty ambulatoryjne

Dokonano także meta-analizy badań z uwzględnieniem konieczności odbywania przez pacjentów wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji.

Tabela 36. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do odbywania wizyt ambulatoryjnych/hospitalizacji, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Weisser i wsp. 2020 [18].

Punkt końcowy	OR [95% CI]*	p*
Konieczność odbycia wizyt ambulatoryjnych z dowolnego powodu, %	97,6% vs 97,9% OR=0,89 [0,58; 1,36]	0,58
Konieczność odbycia wizyt ambulatoryjnych związanych z nadciśnieniem tętniczym, %	82,3% vs 82,4% OR=1,00 [0,84; 1,18]	0,97
Konieczność odbycia hospitalizacji związanych z nadciśnieniem tętniczym, %	0,7% vs 0,6% OR=1,18 [0,91; 1,53]	0,21
Konieczność odbycia hospitalizacji z dowolnego powodu, %	15,0% vs 18,2% OR=0,79 [0,67; 0,94]	0,009
Konieczność odbycia wizyt na oddziale ratunkowym z dowolnego powodu, %	27,5% vs 31,4% OR=0,75 [0,65; 0,87]	0,0001
Konieczność odbycia wizyt na oddziale ratunkowym związanych z nadciśnieniem tętniczym, %	9,7% vs 14,1% OR=0,65 [0,54; 0,80]	<0,001

*wartości podane w referencji; FDC (ang. *fixed-dose combination*) - produkt złożony; FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia.

Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (głównie) i/lub dyslipidemią ryzyko:

- konieczności odbycia wizyty ambulatoryjnej czy hospitalizacji z powodu nadciśnienia było porównywalne pomiędzy pacjentami stosującymi FDC i FEC (ale obserwowano niewielki trend na korzyść FDC);
- konieczność odbycia wizyty na oddziale ratunkowym z powodu nadciśnienia tętniczego była istotnie statystycznie ($p < 0,001$) niższa u pacjentów stosujących FDC niż FEC.

8.1.3. PRZEGŁĄD SYSTEMATYCZNY Z META-ANALIZĄ Kawalec i wsp. 2018

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą Kawalec i wsp. 2018 [19] była ocena czy terapia skojarzona w postaci produktu złożonego (FDC) prowadzi do lepszej kontroli ciśnienia tętniczego w porównaniu z terapią skojarzoną za pomocą analogicznych leków, ale stosowanych w postaci osobnych tabletek (FEC), u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Szczegółową metodykę zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Metodyka przeglądu systematycznego Kawalec i wsp. 2018 [19].

Aspekt metodologiczny	Opis
Uwzględniona populacja pacjentów	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym.
Przeszukane bazy danych	Przegląd systematyczny jak i analizę jego wyników przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA). Przeszukano: - bazy danych: PubMed, Web of Science, Cochrane Controlled Trial Registry, w kwietniu 2015 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do interwencji, populacji oraz stopnia przestrzegania zaleceń i bezpieczeństwa
Kryteria włączenia badań do przeglądu według schematu PICOS	- populacja: pacjenci z nadciśnieniem tętniczym; - interwencja: FDC z lub bez dodatkowych leków, w porównaniu z FEC, z lub bez dodatkowych leków; - punkty końcowe: stopień przestrzegania zaleceń (adherence/compliance), zdarzenia niepożądane, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi; - badania: dowolne badania pierwotne.
Kryteria wykluczenia badań z przeglądu	- badania niespełniające co najmniej jednego z przyjętych kryteriów włączenia.
Ocena jakości metodologicznej zakwalifikowanych badań	Skala NOS dla badań nierandomizowanych z grupą kontrolną lub lista Delphi dla badań klinicznych lub kohortowych.
Metodyka meta-analizy	Dokonano oszacowania średnich wskaźników przestrzegania zaleceń, prawdopodobieństwo przestrzegania przepisane leczenia (MPR lub PDC $\geq 80\%$), skuteczność w obniżaniu ciśnienia krwi, a także wskaźniki wytrwałości w leczeniu oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych i zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród wszystkich pacjentów leczonych FDC lub FEC. Błąd publikacji oceniano za pomocą wykresów lejkowych oraz testu Eggera lub Begg'a. Stosowano model efektów stałych lub losowych, w zależności od wyniku testu heterogenności Cochrane Q i I^2 . W przypadku parametrów ciągłych do meta-analizy wykorzystano średnią, a różnice w parametrach ciągłych analizowano jako średnią ważoną różnicę (WMD) z 95% CI natomiast dla parametrów dychotomicznych obliczano OR z 95% CI. W przypadku danych typu czas do zdarzenia, obliczano HR z 95% CI.

CI – przedział ufności; FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia (ang. *free-equivalent combination*); PICOS: ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny, badanie; MPR – stopień posiadania leku (ang. *Medical Possession Rate*); PDC - odsetek dni objętych leczeniem (ang. *Proportion of Days Covered*).

Ogółem, do przeglądu systematycznego włączono 34 referencje, w tym 2 przeglądy systematyczne i 32 badania, których zastawienie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Kluczowe informacje o badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Kawalec i wsp. 2018 [19].

Badanie	Typ badania	Stosowana terapia, N	
		FDC	FEC
Solomon i Dawes 1980	RCT, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych	Bendrofluazyd 2,5 mg + propranolol 80 mg, N=14	Bendrofluazyd 2,5 mg, propranolol 80 mg, N=14
Nissinen i Tuomilehto 1980	RCT, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych	Atenolol 100 mg + chlortalidon 25 mg, N=23	Atenolol 100 mg, chlortalidon 25 mg, N=23
Asplund i wsp. 1984	RCT, w grupach równoległych, wielośrodkowe	Pindolol 10 mg + klopamid 5 mg, N=80	Pindolol 10 mg, klopamid 5 mg, N=80

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Badanie	Typ badania	Stosowana terapia, N	
		FDC	FEC
Olvera i wsp. 1991	RCT, w grupach równoległych	Lisinopril 20 mg + tiazyd 12,5 mg, N=14	Lisinopril 20 mg, tiazyd 12,5 mg, N=14
Mancia i Omboni 2004	RCT, w grupach równoległych, wieloośrodkowe	Cyleksetyl kandesartanu 16 mg + HCTZ 12,5 mg, N=195	Cyleksetyl kandesartanu 16 mg, HCTZ 12,5 mg, N=203
Bengtsson i wsp. 1979	Nie RCT, w układzie grup skrzyżowanych	Oksprenolol 80 mg + chlortalidon 10 mg, N=28	Diuretyk, beta-bloker, N=28
Ebbutt i Elsdon-Dew 1979	Nie RCT, w układzie grup skrzyżowanych	Oksprenolol 160 mg + cyklopentiazyd 0,25 mg, N=30	Oksprenolol, Cyklopentiazyd, N=30
Forrest 1980	Nie RCT, w układzie grup skrzyżowanych	Chlorowodorek oksprenololu 160 mg + cyklopentiazyd 0,25 mg, N=1050	Diuretyk, beta-bloker, N=1050
Schweizer i wsp. 2007	Nie RCT, w układzie grup skrzyżowanych, wieloośrodkowe	Walsartan 160 mg + HCTZ 25 mg, N=138	Kandesartan 32 mg, HCTZ 25 mg, N=197
Dezii 2000	Retrospektywne kohortowe	Lisinopril + HCTZ, N=1644	Lisinopril, diuretyk, N=624
Dezii 2000	Retrospektywne kohortowe	Maleinian enalaprylu + HCTZ, N=969	Maleinian enalaprylu, diuretyk, N=705
Taylor i Shohelber 2003	Retrospektywne kohortowe	Besylan amlodypiny + chlorowodorek benazeprylu, N=2754	DHP CCB, ACEi, N=2978
Gerbino i Shohelber 2007	Retrospektywne kohortowe	Besylan amlodypiny + chlorowodorek benazeprylu, N=2839	DHP CCB, ACEi, N=3367
Jackson i wsp. 2006	Retrospektywne kohortowe	Walsartan + HCTZ, N=8150	Walsartan, HCTZ, N=561
Hasford i wsp. 2007	Retrospektywne kohortowe	ACEi + inny, N=558	ARB, N=418
Dickson i Plauschinat 2008a	Retrospektywne kohortowe	Besylan amlodypiny + chlorowodorek benazeprylu, N=2336	DHP CCB, ACEi, N=3368
Brixner i wsp. 2008	Retrospektywne kohortowe	Walsartan + HCTZ, N=8150	Walsartan, HCTZ, N=561
Dickson i Plauschinat 2008b	Retrospektywne kohortowe	Amlodypina + benzaperyl, N=3363	DHP CCB, ACEi, N=713
Hess i wsp. 2008	Retrospektywne kohortowe	ARB + HCTZ, ACEi + HCTZ, ACEi + CCB, N=7224	ARB, HCTZ; ACEi, HCTZ; ACEi, CCB, N=7225
Shaya i wsp. 2009	Retrospektywne kohortowe	ACEi + HCTZ lub ACEi + CCB, N=202	ACEi, HCTZ lub ACEi, CCB, N=366
Yang i wsp. 2010	Retrospektywne kohortowe	ARB + CCB, ARB + HCTZ lub ACEi + HCTZ, N=382476	ARB, CCB; ARB, HCTZ; lub ACEi, HCTZ, N=197375
Zeng i wsp. 2010	Retrospektywne kohortowe	ARB + CCB, N=2213	ARB, CCB, N=2312
Ferraio i wsp. 2013	Retrospektywne kohortowe	Amlodypina + olmesartan, N=4864	Amlodypina, ARB, N=7748
Bronsert i wsp. 2013 (tylko FDC vs. FEC)	Retrospektywne kohortowe	Wszystkie dostępne FDC, N=795	Wszystkie dostępne FEC, N=712
Kumagai i wsp. 2013	Prospektywne, obserwacyjne, nie RCT	ARB + amlodypina, N=136	ARB, amlodypina, N=60
Ulusoy i wsp. 2012	Prospektywne, obserwacyjne, nie RCT	Walsartan + amlodypina, N=43	Walsartan i amlodypina w odstepie 12 godzin, N=42
Jackson i wsp. 2008	Retrospektywne kohortowe	Walsartan + HCTZ, amlodypina, N=619	Walsartan, HCTZ, amlodypina, N=65

ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB – bloker receptora dla angiotensyny II (sartan); DPH – dihidropirydyna; HCTZ – hydrochlorotiazyd; CCB – bloker kanału wapniowego; FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia (ang. *free-equivalent combination*); RCT – badanie randomizowane; FDC (ang. *fixed-dose combination*) – produkt złożony.

Ocena stopnia przestrzegania zaleceń (ang. *adherence*)

Ogółem stopień przestrzegania zaleceń (MPR – stopień posiadania leku i/lub PDC - odsetek dni objętych leczeniem) oceniano w 11 badaniach retrospektywnych, kohortowych i jednym badaniu nierandomizowanym. Pacjenta przestrzegającego zaleceń (stosującego się do zaleceń) zdefiniowano jako pacjenta, u którego MPR lub PDC wynosiło 80% lub więcej.

Tabela 39. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do stopnia przestrzegania zaleceń, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Kawalec i wsp. 2018 [19].

Punkt końcowy	Liczba badań uwzględnionych w meta-analizie	OR [95% CI]*	p*
Badania kliniczne prospektywne	1 badanie	21,89 [1,29; 3,52]	<0,032
Badania retrospektywne oceniające PDC (PDC >80%)	2 badania	2,25 [1,09; 4,64]	<0,001
Badania retrospektywne oceniające PDC (MRP >80%)	2 badania	1,47 [1,23; 1,74]	<0,001

*wartości podane w referencji; FDC - produkt złożony (ang. *fixed-dose combination*); FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia (ang. *free-equivalent combination*); MPR – stopień posiadania leku (ang. *Medical Possession Rate*); PDC - odsetek dni objętych leczeniem (ang. *Proportion of Days Covered*).

Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, szansa na uzyskanie >80% odsetka dni objętych leczeniem (PDC) i >80% stopnia posiadania leku (MRP) była istotnie statystycznie wyższa w wyniku stosowania FDC niż FEC.

Tabela 40. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do stopnia przestrzegania zaleceń, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Kawalec i wsp. 2018 [19].

Punkt końcowy	Liczba badań uwzględnionych w meta-analizie	WMD [95% CI]*	p*
Badania oceniające średni PDC	1 badanie	29,0% [27,8; 30,2]	<0,001
Badania oceniające średni MPR	4 badania	13,1% [8,9; 17,2]	<0,0001

*wartości podane w referencji; FDC - produkt złożony (ang. *fixed-dose combination*); FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia (ang. *free-equivalent combination*); MPR – stopień posiadania leku (ang. *Medical Possession Rate*); PDC - odsetek dni objętych leczeniem (ang. *Proportion of Days Covered*).

Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym średni stopień/wskaźnik posiadania leku (MRP) był istotnie statystycznie wyższy w wyniku stosowania FDC niż FEC. Podobną zależność (tj. istotną statystycznie przewagę FDC nad FEC) uzyskano w przypadku średniego PDC, ocenianego w jednym badaniu.

Wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*)

Wytrwałość w leczeniu oceniano w 6 badaniach.

Tabela 41. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do wytrwałości w leczeniu, wyrażonej jako odsetek pacjentów kontynuujących leczenie, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Kawalec i wsp. 2018 [19].

Punkt końcowy	Liczba badań uwzględnionych w meta-analizie	OR [95% CI]*	p*
Pacjenci wytrwali w leczeniu po 6 miesiącach	2 badania	3,82 [1,20; 12,21]	<0,024
Pacjenci wytrwali w leczeniu po 12 miesiącach	4 badania	3,24 [1,30; 8,08]	<0,012

*wartości podane w referencji; FDC - produkt złożony (ang. *fixed-dose combination*); FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia (ang. *free-equivalent combination*).

Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stosowanie FDC w porównaniu z FEC wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą wytrwania w leczeniu po 6 i 12 miesiącach.

Tabela 42. Wyniki analizy w odniesieniu do wytrwałości w leczeniu, wyrażonego jako średni czas trwania leczenia, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Kawalec i wsp. 2018 [19].

Badanie	Grupa leczona FDC, średnia (SD), N	Grupa leczona FEC, średnia (SD), N	Parametr [95% CI]*	p*
Zeng i wsp. 2010	215,56 (NA), N=2213	174,48 (NA), N=2312	HR=0,66 [0,63; 0,70]	<0,001
Ferrario i wsp. 2013	339,76 (224,08), N=2146	233,72 (238,56), N=1513	MD=106,04 [90,90; 121,18]	<0,001

*wartości podane w referencji; FDC - produkt złożony (ang. *fixed-dose combination*); FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia (ang. *free-equivalent combination*); NA – niemożliwe do oszacowania.

Analiza wyników dwóch indywidualnych badań wskazuje, że w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stosowanie FDC w porównaniu z FEC wiąże się z istotnie statystycznie większą wytrwałością w leczeniu, wyrażoną jako średni czas trwania leczenia.

Ocena wpływu terapii na obniżenie ciśnienia krwi

We wcześniejszym przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010, informacje na temat wpływu terapii na obniżenie ciśnienia krwi oceniano w 9 badaniach. W przeglądzie Kawalec i wsp. 2018 uwzględniono dodatkowo wyniki 3 badań, które przedstawiono w sposób opisowy, z uwagi na fakt braku możliwości przeprowadzenia zaktualizowanej meta-analizy:

- w badaniu kohortowym Bronsert i wsp. u pacjentów otrzymujących leczenie FDC w porównaniu z pacjentami otrzymującymi leczenie FEC wykazano istotnie większe obniżenie skurczowego ciśnienia krwi (różnica: -5,3 mm Hg; 95% CI: -6,5; -4,1) i rozkurczowego ciśnienia krwi (-4,1 mm Hg; 95% CI: -4,8; -3,4). Analizę skorygowano o różnicę czynników zakłócających pomiędzy porównywanymi

grupami; stwierdzono także istotnie wyższy stopień normalizacji ciśnienia krwi w wyniku terapii FDC w porównaniu z leczeniem FEC ($p < 0,001$);

- Kumagai i wsp. wykazali, że ciśnienie krwi mierzone w warunkach domowych było istotnie niższe u pacjentów otrzymujących FDC w porównaniu z pacjentami otrzymującymi FEC, czemu towarzyszyło zwiększenie przestrzegania zaleceń lekarskich ($p < 0,01$);
- w badaniu Ulusoy i in. [45] wykazano zmniejszenie całodobowego, dziennego, nocnego i wczesnoporannego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (zmienność ciśnienia krwi) w grupie pacjentów leczonych FEC w porównaniu z grupą FDC; wyniki te należy jednak traktować z ostrożnością z uwagi na różnice w czasie/porze dnia podawania leków w obu grupach.

Ocena wpływu terapii na wyniki związane ze zdrowiem i profil bezpieczeństwa

W opracowaniu Kawalec i wsp. 2018 nie odnaleziono żadnych nowszych badań niż uwzględnione we wcześniej opublikowanym opracowaniu Gupta i wsp. 2010 [121] (opracowania Gupta z uwagi na zbyt odległą datę publikacji nie uwzględniono w niniejszej analizie klinicznej).

Jednakże w badaniu Ferrario i wsp. 2013 opublikowano wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Analiza tego retrospektywnego badania kohortowego wykazała, że znacznie mniejsza liczba pacjentów leczonych FDC doświadczyła zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z pacjentami leczonymi FEC (OR = 0,31; 95% CI: 0,24–0,39, $p < 0,05$).

8.1.4. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY Z META-ANALIZĄ Du i wsp. 2018

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą Du i wsp. 2018 [20] była ocena czy terapia skojarzona w postaci produktu złożonego (FDC) prowadzi do lepszego przestrzegania zaleceń w porównaniu z terapią skojarzoną za pomocą analogicznych leków, ale stosowanych w postaci osobnych tabletek (FEC) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Szczegółową metodykę zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Metodyka przeglądu systematycznego Du i wsp. 2018 [20].

Aspekt metodologiczny	Opis
Uwzględniona populacja pacjentów	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym.
Przeszukane bazy danych	Przegląd systematyczny jak i analizę jego wyników przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA) oraz <i>Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology</i> (MOOSE). Przeszukano: - bazy danych: Medline oraz EMBASE od stycznia 2000 roku do czerwca 2017 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do interwencji, populacji oraz stopnia przestrzegania zaleceń; - dodatkowo przeglądnięto referencje zidentyfikowanych artykułów, w razie potrzeby kontaktowano się z Autorami wybranych publikacji.

Aspekt metodologiczny	Opis
Kryteria włączenia badań do przeglądu według schematu PICOS	- badania przeprowadzone w układzie grup równoległych, w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w których bezpośrednio porównywano wpływ FDC względem FEC na stopień przestrzegania zaleceń i wytrwałość w leczeniu. Przestrzeganie zaleceń lekarskich (adherence, compliance) oceniano na podstawie wskaźnika posiadania leku (MPR) lub odsetek dni objętych leczeniem (PDC), mierzonych jako suma dni, w których zastosowano lek w danym okresie, podzielona przez liczbę dni w danym okresie. Wytrwałość w leczeniu zdefiniowano jako odsetek pacjentów, którzy w okresie obserwacji w sposób ciągły uzupełniali recepty na FDC lub FEC, a brak wytrwałości oceniano jako odsetek pacjentów, którzy zaprzestali wykupywania przepisanego leku, bez jego przyjmowania ponownie.
Kryteria wykluczenia badań z przeglądu	- badania jednoramienne.
Ocena jakości metodologicznej zakwalifikowanych badań	Skala NOS dla badań nierandomizowanych z grupą kontrolną.
Metodyka meta-analizy	Stosowano model efektów stałych lub losowych, w zależności od wyniku testu χ^2 i I^2 . W przypadku parametrów ciągłych do meta-analizy wykorzystano średnią zmianę, a różnice w parametrach ciągłych analizowano jako średnią różnicę (MD) z 95% CI natomiast dla parametrów dychotomicznych obliczano OR z 95% CI.

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia (ang. *free-equivalent combination*); PICOS: ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny, badanie; MPR – stopień posiadania leku (ang. *Medical Possession Rate*); PDC - odsetek dni objętych leczeniem (ang. *Proportion of Days Covered*).

Ogółem, do przeglądu systematycznego włączono 8 badań, których zastawienie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Kluczowe informacje o badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Du i wsp. 2018 [20].

Badanie	Typ badania	Skład FDC	Liczba pacjentów w badaniu
Dezii, 2000	Retrospektywne, kohortowe	Lisinopril/hydrochlorotiazyd	2268
Dezii, 2000	Retrospektywne, kohortowe	Enalapril/hydrochlorotiazyd	1674
Taylor, 2003	Retrospektywne, kohortowe	Bezylan amlodypiny/chlorowodorek benzaperylu	5732
Brixner, 2008	Retrospektywne, kohortowe	Walsartan i hydrochlorotiazyd	2189
Dickson, 2008	Retrospektywne, kohortowe	Bezylan amlodypiny/chlorowodorek benzaperylu	5704
Hess, 2008	Retrospektywne, kohortowe	ARB/hydrochlorotiazyd, ACEi/hydrochlorotiazyd, ACEi/CCB	14449
Hsu, 2015	Prospektywne, kohortowe	ARB i diuretyk tiazydowy	7348
Tung, 2015	Retrospektywne, kohortowe	ARB/CC	16505
Levi, 2016	Retrospektywne, kohortowe	Olmesartan/amlodypina	6612

ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB – bloker receptora dla angiotensyny II (sartan); CCB – bloker kanału wapniowego.

Ocena stopnia przestrzegania zaleceń (ang. *adherence*)

Ogółem stopień przestrzegania zaleceń oceniano w 7 badaniach; największą różnicę w stopniu przestrzegania zaleceń pomiędzy FDC a FEC, na korzyść produktu złożonego zaobserwowano w badaniach Levis i wsp. (39,2%) oraz Hess i wsp. (22,1%).

Tabela 45. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do stopnia przestrzegania zaleceń, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Du i wsp. 2018 [20].

Punkt końcowy	Liczba badań uwzględnionych w meta-analizie	MD [95% CI]*	p*
Stopień przestrzegania zaleceń	7 badań (model efektów losowych)	14,92 [7,38; 22,46]	<0,01

*wartości podane w referencji; FDC - produkt złożony (ang. *fixed-dose combination*); FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia (ang. *free-equivalent combination*); MPR – stopień posiadania leku (ang. *Medical Possession Rate*); PDC - odsetek dni objętych leczeniem (ang. *Proportion of Days Covered*).

Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stopień przestrzegania zaleceń był istotnie statystycznie wyższy w wyniku stosowania FDC niż FEC.

Wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*)

Ogółem wytrwałość w leczeniu oceniano w 5 badaniach; największą różnicę w wytrwałości w leczeniu pomiędzy FDC a FEC, na korzyść produktu złożonego, zaobserwowano w badaniu Hess i wsp. (RR=3,91).

Tabela 46. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do wytrwałości w leczeniu, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Du i wsp. 2018 [20].

Punkt końcowy	Liczba badań uwzględnionych w meta-analizie	OR [95% CI]*	p*
Wytrwałość w leczeniu	5 badań (model efektów losowych)	1,84 [1,00; 3,39]	≤0,05

*wartości podane w referencji; FDC - produkt złożony (ang. *fixed-dose combination*); FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia (ang. *free-equivalent combination*); MPR – stopień posiadania leku (ang. *Medical Possession Rate*); PDC - odsetek dni objętych leczeniem (ang. *Proportion of Days Covered*).

Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stosowanie FDC w porównaniu z FEC wiąże się z większą szansą na wytrwanie w leczeniu (wynik na granicy istotności statystycznej).

8.1.5. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY Z META-ANALIZĄ Mallat i wsp. 2016

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą Mallat i wsp. 2016 [21] było porównanie efektów stosowania terapii skojarzonej produktami złożonymi (FDC) z terapią skojarzoną za pomocą analogicznych leków, ale stosowanych w postaci osobnych tabletek (FEC), u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Szczegółową metodykę zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Metodyka przeglądu systematycznego Mallat i wsp. 2016 [21].

Aspekt metodologiczny	Opis
Uwzględniona populacja pacjentów	Dorośli pacjenci (>18 lat) z istotnym nadciśnieniem tętniczym.
Przeszukane bazy danych	Przegląd systematyczny jak i analizę jego wyników przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA). Przeszukano: - bazy danych: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline oraz EMBASE do maja 2015 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do interwencji, populacji oraz typu badania; - dodatkowo przeglądnięto referencje zidentyfikowanych artykułów, przeglądów systematycznych i powiązanych raportów oceny technologii medycznych; kontaktowano się także z ekspertami w celu identyfikacji badań spełniających kryteria włączenia; - nie stosowano ograniczeń do języka publikacji.
Kryteria włączenia badań do przeglądu według schematu PICOS	- badania przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów (>18 lat), z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, dowolnej rasy czy pochodzenia etnicznego; - badania randomizowane dotyczące porównania FDC (zawierającego 2 lub więcej leków w jednej tabletkach) z FEC (zawierającym leki w osobnych tabletkach, stanowiące ekwiwalent FDC); wszystkie stosowane dodatkowo leki powinny być identyczne w grupie badanej i kontrolnej; - badania oceniające punkty końcowe z zakresu skuteczności terapii (zmiana ciśnienia krwi, odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowy poziom ciśnienia tętniczego), stopień przestrzegania zaleceń, profil bezpieczeństwa.
Kryteria wykluczenia badań z przeglądu	- pacjenci z wtórnym nadciśnieniem tętniczym.
Ocena jakości metodologicznej zakwalifikowanych badań	Narzędzie Cochrane do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.
Metodyka meta-analizy	Stosowano model efektów stałych lub losowych, w zależności od wyniku testu I^2 . W przypadku parametrów ciągłych do meta-analizy wykorzystano średnią zmianę, a różnice w parametrach ciągłych analizowano jako średnią różnicę (MD) z 95% CI, dla parametrów dychotomicznych obliczano RR z 95% CI a dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia - HR z 95% CI.

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia (ang. *free-equivalent combination*); PICOS: ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny, badanie.

Ogółem, do przeglądu systematycznego włączono 7 badań, których zastawienie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Kluczowe informacje o badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Mallat i wsp. 2016 [21].

Badanie	Typ badania	Skład FDC	Skład FEC	Liczba pacjentów w badaniu
Jaattela 1979	RCT, podwójnie zaślepione, w układzie grup krzyżowych	Propranolol 80 mg + bendrofluazyd 2,5 mg podawany jako FDC dwa razy dziennie	Propranolol 80 mg + bendrofluazyd 2,5 mg podawany jako FEC dwa razy dziennie	21
Nissinen 1980	RCT, podwójnie zaślepione, w układzie grup krzyżowych	Atenolol 100 mg + chlortalidon 25 mg podawany jako FDC	Atenolol 100 mg + chlortalidon 25 mg podawany jako FEC	23
Solomon 1980	RCT, podwójnie zaślepione, w układzie grup krzyżowych	Propranolol 80 mg + bendrofluazyd 2,5 mg podawany jako FDC dwa razy dziennie	Propranolol 80 mg + bendrofluazyd 2,5 mg podawany jako FEC dwa razy dziennie	14
Asplund 1984	RCT, wieloośrodkowe, w układzie grup krzyżowych	Pindolol 10 mg+klopamid 5 mg podawany jako FDC raz dziennie	Pindolol 10 mg+klopamid 5 mg podawany jako FEC raz dziennie	160

Badanie	Typ badania	Skład FDC	Skład FEC	Liczba pacjentów w badaniu
Olvera 1991	RCT, otwarte, w układzie grup krzyżowych	Lisonopril 20 mg +HCTZ 12,5 mg podawany jako FDC raz dziennie	Lisonopril 20 mg +HCTZ 12,5 mg podawany jako FEC raz dziennie	29
McLay 2000	RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, w układzie grup krzyżowych, trójamienne i kontrolowane placebo	Fleodypina ER/metoprolol CR/ZOC 50 mg podawany jako FDC	Fleodypina ER/metoprolol CR/ZOC 50 mg podawany jako FEC	26
Pecherina 2014	RCT, w układzie grup równoległych	Nebiwołol + amlodypina (Nebilong 2,5/2,5 mg lub 5/5 mg) podawany jako FDC	Nebiwołol (2,5 mg lub 5 mg) + alondypina (2,5 mg lub 5 mg) podawane jako FEC	124

RCT – randomizowane badanie kliniczne; FDC – produkt złożony (ang. *fixed-dose combination*); FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów, politerapia (ang. *free-equivalent combination*; FEC); HCTZ – hydrochlorotiazyd.

Średnie skurczowe ciśnienie krwi

W meta-analizie uwzględniono 3 badania (w pozostałych 4 badaniach nie raportowano miary rozrzutu wyników lub wynik przedstawiono jako wartość względną).

Tabela 49. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do średniego skurczowego ciśnienia krwi, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Mallat i wsp. 2016 [21].

Punkt końcowy	Liczba badań uwzględnionych w meta-analizie	MD [95% CI]*	p*
Zmiana ciśnienia skurczowego krwi [mmHg]	3 badania, model efektów stałych	-0,81 [-3,25; 1,64]	>0,05
Zmiana ciśnienia skurczowego krwi [mmHg]	7 badań (z imputacją brakujących wartości SD), model efektów losowych	Standaryzowana średnia różnica: -0,20 [-0,56; 0,16]	>0,05

*wartości podane w referencji; FDC – produkt złożony (ang. *fixed-dose combination*); FEC (ang. *free-equivalent combination*) – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia.

Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stosowanie FDC w porównaniu z FEC wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie skurczowego ciśnienia krwi, niemniej jednak widoczny był trend na korzyść FDC.

W analizie wrażliwości z uwzględnieniem wszystkich 7 badań i imputacji brakujących danych odnotowano wyniki zbieżne z analizą podstawową.

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane raportowano w 5 z 7 włączonych badań.

Tabela 50. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Mallat i wsp. 2016 [21].

Punkt końcowy	Liczba badań uwzględnionych w meta-analizie	RR [95% CI]*	p*
Zdarzenia niepożądane	5 badań, model efektów stałych	1,13 [0,85; 1,50]	>0,05

*wartości podane w referencji; FDC - produkt złożony (ang. *fixed-dose combination*); FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia.

Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stosowanie FDC w porównaniu z FEC wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych, niemniej jednak widoczny był trend na korzyść FEC.

Pacjenci, którzy uzyskali docelowy poziom ciśnienia krwi

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelową wartość ciśnienia tętniczego raportowano w 3 z 7 badań.

Tabela 51. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania docelowego ciśnienia krwi, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Mallat i wsp. 2016 [21].

Punkt końcowy	Liczba badań uwzględnionych w meta-analizie	RR [95% CI]*	p*
Pacjenci, którzy uzyskali docelowy poziom ciśnienia krwi	3 badania	1,11 [0,92; 1,33]	>0,05

*wartości podane w referencji; FDC - produkt złożony (ang. *fixed-dose combination*); FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia.

Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stosowanie FDC w porównaniu z FEC wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania docelowego ciśnienia krwi, niemniej jednak widoczny był trend na korzyść FDC.

Ocena stopnia przestrzegania zaleceń (ang. *adherence*)

Ogółem stopień przestrzegania zaleceń oceniano w 3 z 7 badań, jednakże przeprowadzenie meta-analizy wyników było niemożliwe, z uwagi na brakujące dane lub różnice w metodach pomiaru wyniku. Zarówno w badaniu Asplund 1984, jak i McLay 2000 nie odnotowano żadnych różnic pomiędzy FDC a FEC w zakresie przestrzegania zaleceń. W trzecim badaniu, Pecherina i wsp. 2014 wykazano lepsze przestrzeganie zaleceń w grupie stosującej FDC.

Pozostałe punkty końcowe

Tylko w jednym badaniu, Pecherina i wsp. 2014, opisano szybkość osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi i zaobserwowano, że pacjenci w grupie otrzymującej FDC mieli znacząco niższe wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi począwszy od 2. tygodnia terapii w porównaniu z pacjentami w grupie stosującej FEC.

Wszystkie uwzględnione badania były krótkoterminowe i w żadnym z nich nie raportowano wyników w zakresie śmiertelności ani powikłań sercowo-naczyniowych.

8.1.6. PRZEGŁĄD SYSTEMATYCZNY Z META-ANALIZĄ Dean i wsp. 2024

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą Dean i wsp. 2024 [30] była analiza zależności pomiędzy przestrzeganiem zaleceń a różnymi czynnikami społecznymi, demograficznymi i behawioralnymi, a także chorobami współistniejącymi, interwencjami (FDC vs FEC) oraz ubezpieczeniem stosowanym wśród dorosłych w Stanach Zjednoczonych, w kontekście leczenia lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Szczegółową metodykę zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Metodyka przeglądu systematycznego Dean i wsp. 2024 [30].

Aspekt metodologiczny	Opis
Uwzględniona populacja pacjentów	Dorośli pacjenci leczeni lekami przeciwnadciśnieniowymi (hipotensyjnymi)
Przeszukane bazy danych	Przegląd systematyczny jak i analizę jego wyników przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA). Przeszukano: - bazy danych: PubMed, Scopus, EMBASE, Web of Science do stycznia 2022 roku i do grudnia 2023, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do leków hipotensyjnych i przestrzegania zaleceń i kraju.
Kryteria włączenia badań do przeglądu	- badania obserwacyjne zawierające dane na temat przestrzegania zaleceń w leczeniu lekami przeciwnadciśnieniowymi wśród dorosłych, w tym badania przekrojowe, kliniczno-kontrolne oraz kohortowe; - badani dotyczyć dorosłych (≥ 18 lat) mieszkających w Stanach Zjednoczonych; - włączono również badania, które analizowały różne interwencje mające na celu poprawę przestrzegania zaleceń w leczeniu lekami przeciwnadciśnieniowymi.
Kryteria wykluczenia badań z przeglądu	- badania przeprowadzone na populacji pacjentów poza Stanami Zjednoczonymi; - editoriale, przeglądy systematyczne, meta-analizy, opisy przypadków, serie przypadków oraz badania na zwierzętach; - badania, które nie zawierały danych na temat przestrzegania zaleceń w leczeniu lekami przeciwnadciśnieniowymi.
Ocena jakości metodologicznej zakwalifikowanych badań	Newcastle-Ottawa Scale (NOS).
Metodyka meta-analizy	Stosowano model efektów stałych lub losowych, w zależności od wyniku testu heterogenności. W przypadku parametrów dychotomicznych obliczono iloraz szans z 95% CI. Do połączenia skorygowanych ilorazów szans wyników wykorzystano ogólną wariancję odwrotną.

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia (ang. *free-equivalent combination*).

Ogółem, do przeglądu systematycznego i meta-analizy włączono 18 badań, spośród których 2 dotyczyły porównania FDC vs FEC, których zastawienie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Kluczowe informacje o badaniach włączonych do meta-analizy z zakresu porównania FDC vs FEC w przeglądzie systematycznym Dean i wsp. 2024 [30].

Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów	Metoda pomiaru stopnia przestrzegania zaleceń	Średni wiek (SD) [lata]
Chang 2019	Przekrojowe	23 833 000	PDC	-
Wang 2019	Retrospektywne, kohortowe	10 836	PDC	72,3 (9,5)

FDC – produkt złożony (ang. *fixed-dose combination*); FEC – stosowanie leków w postaci osobnych preparatów, politerapia (ang. *free-equivalent combination*; FEC); PDC - (ang. *Proportion of Days Covered*)- odsetek dni objętych leczeniem.

Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono wyniki meta-analizy z opracowania Dean i wsp. 2025 odnoszące się do stopnia przestrzegania zaleceń.

Tabela 54. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do przestrzegania zaleceń, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Dean i wsp. 2024 [30].

Punkt końcowy	Liczba badań uwzględnionych w meta-analizie	OR [95% CI]*	p*
Stopień przestrzegania zaleceń na podstawie PDC	2 badania	1,21 [1,2; 1,21]	<0,05

*wartości podane w referencji; FDC - produkt złożony (ang. *fixed-dose combination*); FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia; PDC - (ang. *Proportion of Days Covered*) - odsetek dni objętych leczeniem.

Wyniki meta-analizy dwóch badań wskazują, że przestrzeganie zaleceń dotyczących leków przeciwnadciśnieniowych było istotnie wyższe u pacjentów otrzymujących FDC w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą FEC (OR: 1,21, 95% CI 1,2–1,21).

8.2. WYNIKI I WNIOSKI Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH BEZ META-ANALIZ, DOTYCZĄCYCH ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STOSOWANIEM PRODUKTÓW ZŁOŻONYCH A PARAMETRAMI OBRAZUJĄCYMI STOPIEŃ PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ LEKARSKICH U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM - PODSUMOWANIE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 przeglądów systematycznych bez meta-analiz:

- Tsioufis i wsp. 2020 [22];
- Baumgartner i wsp. 2020 [23];
- Mukete i wsp. 2016 [24];
- Carbajal i wsp. 2023 [25];
- Gottwald-Hostalek i wsp. 2023 [26];
- Hostalek-Gottwald i wsp. 2022 [27];
- Izeogu i wsp. 2020 [28];
- Paoli i wsp. 2024 [29];

w których omówiono kwestię przestrzegania zaleceń i jego wpływy na wyniki terapii, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosujących dowolne FDC względem stosowania politerapii tymi samymi lekami/grupami leków, podawanych w postaci osobnych tabletek (FEC).

Do najczęściej ocenianych kombinacji dwulekowych należały połączenia ACEi lub ARB z diuretykami.

Wyniki zidentyfikowanych opracowań [22]-[28], [29] są spójne i wskazują, że stosowanie FDC w porównaniu z FEC u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z:

- mniejszą liczbą przyjmowanych tabletek w ciągu doby, a więc uproszczeniem schematów podania leków i większą wygodą dla pacjenta;
- poprawą stopnia przestrzegania zaleceń terapii i poprawą wytrwałości w leczeniu.

Poprawa ww. parametrów przekłada się na poprawę parametrów klinicznych, w tym większe obniżenie ciśnienia krwi, lepszą kontrolę ciśnienia krwi i większą szansę na uzyskanie docelowego poziomu ciśnienia krwi. Z kolei lepsza kontrola ciśnienia tętniczego wiąże się z niższą częstością obywania wizyt lekarskich oraz z potencjalnie niższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (przy czym ograniczeniem jest niewielka liczba badań oceniających te punkty końcowe) [22]-[28], [29].

Autorzy przeglądów zwracają uwagę na potrzebę przeprowadzenia większej liczby badań randomizowanych, zaprojektowanych bezpośrednio w celu oceny przełożenia wyników poprawy kontroli ciśnienia krwi podczas stosowania FDC na ryzyko sercowo-naczyniowe [22], [25].

Korzyści płynące ze stosowania FDC w porównaniu z FEC znalazły odzwierciedlenie w wytycznych praktyki klinicznej *European Society of Hypertension* oraz *European Society of Cardiology*, które to

towarzystwa opowiadają się za stosowaniem FDC, ponieważ ta forma podania leków zmniejsza obciążenie liczbą przyjmowanych tabletek i poprawia długoterminowe przestrzeganie zaleceń przez pacjentów [24], [26]. Dostępnych jest wiele kombinacji różnych leków hipotensyjnych, co zapewnia elastyczność w ich przepisywaniu. Jako ograniczenie FDC często wymienia się brak możliwości oddzielnego zwiększania dawki poszczególnych składników schematu leczenia. Jednakże zakres mocy tabletek dostępny dla większości FDC zwykle umożliwia zmianę tabletek, w których zwiększa się dawkę tylko jednego składnika. Wytyczne zdecydowanie zalecają stosowanie leków hipotensyjnych raz na dobę, zapewniających całodobową kontrolę ciśnienia krwi [26].

Podsumowując, wyniki badań (opracowań) wtórnych wskazują, że terapia nadciśnienia tętniczego z zastosowaniem złożonych produktów leczniczych, w porównaniu do stosowania tych samych leków w postaci osobnych tabletek prowadzi do poprawy stopnia stosowania się do zleceń i do większej wytrwałości w terapii, co przekłada się na poprawę kontroli ciśnienia tętniczego.

8.3. WYNIKI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH – ANALIZ WERYFIKACYJNYCH AOTMiT, DLA INNYCH PRODUKTÓW ZŁOŻONYCH DWUSKŁADNIKOWYCH, STOSOWANYCH W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Zidentyfikowano analizę weryfikacyjną z 2017 roku dla złożonego produktu leczniczego [31] Candezek Kombi®, zawierającego w swoim składzie kandesartan i amlodypinę, w leczeniu zastępczym pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach. Należy zaznaczyć, że lek ten uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT odnośnie refundacji i jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce [144].

W ramach analizy weryfikacyjnej nr 105/2017 przedstawiono wyniki aktualizacji trzech przeglądów systematycznych z meta-analizą: Bangalore 2007, Gupta 2010 i Sherill 2011¹, których celem było porównanie efektywności klinicznej produktów złożonych (FDC) względem terapii skojarzonej jego składowymi stosowanymi w osobnych tabletkach (FEC). Wnioskodawca z ww. 3 przeglądów wybrał badania dotyczące stosowania leków hipotensyjnych oraz dokonał aktualizacji przeszukania medycznych baz danych, w celu odnalezienia nowych badań, spełniających założone kryteria włączenia oraz przeprowadzenia meta-analizy.

¹ Wmienione przeglądy systematyczne nie zostały włączone do niniejszej Analizy klinicznej, z uwagi na datę publikacji (tj. przed 2013 rokiem); niemniej jednak w AWA dokonano ich aktualizacji w 2017 roku, zatem wyniki po aktualizacji spełniają założone kryteria włączenia do AKL.

Ogółem do meta-analizy włączono badania²:

- z opracowania Bangalore 2007: Taylor 2003, Dezii 2000;
- z opracowania Gupta 2010: Mancina 2004, Solomon 1980, Nissinen 1980, Asplund 1984, Olvera 1991, Bengtsson 1979, Ebbutt 1979, Forrest 1980, Schweizer 2007, Gerbino 2007, Jackson 2006, Dickson 2008a, Taylor 2003, Dezii 2000;
- z opracowania Sherill 2011: Asplund 1984, Schweizer 2007, Brixner 2008, Dezii 2000, Taylor 2003, Dickson 2008a, Gerbino 2007, Dickson 2008b, Hess 2008, Shaya 2009, Yang 2010;
- z aktualizacji przeszukania: 10 badań retrospektywnych kohortowych: Zeng 2010, Ferraio 2013, Bronsert 2013, Gadzhonov 2016, Hsu 2015, Levi 2016, Simonyi 2016, Tung 2015, Wang 2013, Lauffenburger 2017, oraz 2 badania nierandomizowane: Saito 2016 i Erdogan 2016.

W opracowaniu przeprowadzono meta-analizę dla punktów końcowych związanych z przestrzeganiem zaleceń (*compliance/adherence*) i wytrwałości w leczeniu (*persistence*), a także dla kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Stopień przestrzegania zaleceń i wytrwałość w leczeniu

Tabela 55. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do punktów końcowych związanych z przestrzeganiem zaleceń, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego, którego wyniki opisano w analizie weryfikacyjnej 105/2017 [31].

Punkt końcowy	Typ badań poddanych meta-analizie	MD lub OR [95% CI]* Dla porównania FDC vs FEC	p*
Średnia wartość MPR lub PDC	Badania kohortowe	MD=14,26 [10,41; 18,1] Model efektów losowych	<0,0001
Odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń, z MPR≥0,8 lub PDC≥0,8	Badania kohortowe	OR=1,86 [0,99; 3,51] Model efektów losowych	0,055*
	Wszystkie badania ogółem	OR=2,02 [1,08; 3,78] Model efektów losowych	0,0273*
Odsetek pacjentów wytrwałych w leczeniu (<i>persistence</i>)	Badania kohortowe	OR=2,09 [1,38; 3,17] Model efektów losowych	<0,05*

*wartości podane w analizie weryfikacyjnej i materiałach do analizy weryfikacyjnej. MPR - współczynnik przyjmowania [posiadania] leku, oszacowany na podstawie liczby dni przyjmowania leku między otrzymaniem kolejnych recept, PDC - iloraz liczby dni, w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów i liczby dni trwania okresu obserwacji; FDC (ang. *fixed-dose combination*) - produkt złożony; FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia.

Wyniki meta-analizy wskazują, że stosowanie produktów złożonych (FDC) w porównaniu z FEC, w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) lepszym stopniem stosowania się do zaleceń lekarza przez pacjentów (meta-analiza badań kohortowych);

² Część z włączonych badań była uwzględniona w więcej niż jednym przeglądzie.

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym odsetkiem pacjentów stosujących się do zaleceń (meta-analiza wszystkich badań); nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/adherence*) między pacjentami przyjmującymi FDC i FEC, gdy meta-analiza objęła jedynie badania retrospektywne kohortowe;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym odsetkiem pacjentów wytrwałych w leczeniu.

Zmiana ciśnienia krwi

Tabela 56. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do punktów końcowych związanych ze zmianą ciśnienia krwi, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego, którego wyniki opisano w analizie weryfikacyjnej 105/2017 [31].

Punkt końcowy	Typ badań poddanych meta-analizie	MD lub OR [95% CI]* Dla porównania FDC vs FEC	p*
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi [mmHg]			
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych, średnia	Badania nierandomizowane	MD=-6,09 [-14,75; 2,57] Model efektów losowych	>0,05*
	Badania randomizowane	MD=-2,37 [-8,74; 4,01] Model efektów losowych	>0,05*
	Ogółem wszystkie badania prospektywne	MD=-4,15 [-9,82; 1,53] Model efektów losowych	>0,05*
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi [mmHg]			
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych, średnia	Badania nierandomizowane	MD=-4,39 [-9,33; 0,56]	>0,05*
	Badania randomizowane	MD=-2,02 [-7,46; 3,42]	>0,05*
	Ogółem wszystkie badania prospektywne	MD=-3,09 [-7,08; 0,9]	>0,05*
Normalizacja ciśnienia krwi			
Odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia krwi	Badania kliniczne	OR=1,30 [0,98; 1,71]	>0,05

*wartości podane w analizie weryfikacyjnej i materiałach do analizy weryfikacyjnej; FDC (ang. *fixed-dose combination*) - produkt złożony; FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia.

Wyniki meta-analizy wskazują, że stosowanie produktów złożonych (FDC) w porównaniu z FEC, w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego (w tym meta-analiza badań nierandomizowanych, randomizowanych oraz wszystkich badań prospektywnych); odnotowano natomiast wyraźny trend na korzyść FDC;
- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji rozkurczowego ciśnienia tętniczego (w tym meta-analizą badań nierandomizowanych, randomizowanych oraz wszystkich badań prospektywnych); odnotowano natomiast wyraźny trend na korzyść FDC;

- **brakiem istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów z normalizacją ciśnienia krwi (meta-analiza badań klinicznych); odnotowano natomiast wyraźny trend na korzyść FDC.**

Profil bezpieczeństwa

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa możliwe było przeprowadzenie meta-analizy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych i kaszlu tylko w jednym badaniu raportowano wystąpienie tego typu zdarzeń – odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku stosowania FDC w porównaniu z FEC; natomiast w przypadku kaszlu – brak różnic pomiędzy grupami.

Tabela 57. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego, którego wyniki opisano w analizie weryfikacyjnej 105/2017 [31].

Punkt końcowy	Typ badań poddanych meta-analizie	OR [95% CI]* Dla porównania FDC vs FEC	p*
Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi	Badania nierandomizowane	0,66 [0,42; 1,04] Model efektów stałych	>0,05*
	Badania randomizowane	0,99 [0,62; 1,59] Model efektów stałych	>0,05*
	Ogółem wszystkie badania	0,8 [0,58; 1,11] Model efektów stałych	>0,05*

*wartości podane w analizie weryfikacyjnej i materiałach do analizy weryfikacyjnej; FDC (ang. *fixed-dose combination*) - produkt złożony; FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia.

Meta-analiza przeprowadzona na podstawie badań randomizowanych i nierandomizowanych wykazała, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było porównywalne ($p > 0,05$) w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących FDC w porównaniu z FEC.

Podsumowując, wyniki meta-analizy badań eksperymentalnych i obserwacyjnych, omówionej w AWA 105/2017 [31] wskazują, że istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze stosował się do zaleceń lekarskich w porównaniu do pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną w oddzielnych tabletkach.

W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, czyli normalizacji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie [ale obserwowano trend na korzyść FDC].

9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ RAMIPRYLU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z BISOPROLOLEM, W POSTACI OSOBNYCH TABLETEK, W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO – podsumowanie wyników badań

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 10 opisów przypadków: Jallal i wsp. 2022 [4], Marino i wsp. 2021 [5], Yusuf i wsp. 2021 [6], Fernandes i wsp. 2021 [7], Obeid i wsp. 2016 [8], O'Brien i wsp. 2021 [9], Adipermana i wsp. 2021 [10], Fatimah i wsp. 2022 [11], Hidayatullah i wsp. 2022 [12] oraz Jordy i wsp. 2021 [13], w których pojedynczy pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i chorobami serca/cukrzycą stosowali na różnych etapach leczenia terapię skojarzoną ramiprylem i bisoprololem, w postaci osobnych tabletek;
- 1 badanie z grupą kontrolną, Nikoghosyan i wsp. 2014/2015 [14]-[15], w którym w jednej z grup pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, umiarkowaną niewydolnością serca i cukrzycą typu II stosowali politerapię bisoprololem + ramiprylem.

Opisy pojedynczych przypadków zostały omówione jedynie ze względów formalnych, ale cechują się one szczególnie niską wiarygodnością, ponieważ:

- dotyczą pacjentów z licznymi schorzeniami współistniejącymi;
- pacjenci oprócz ramiprylu i bisoprololu stosowali również inne leki, w tym leki hipotensyjne;
- efekty leczenia pacjentów przedstawione są w sposób utrudniający przypisanie konkretnych wyników zastosowaniu ramiprylu i bisoprololu.

Podsumowanie wyników ww. badań zamieszczono w poniższej tabeli..

Tabela 58. Omówienie wyników ze zidentyfikowanych opisów przypadków, dotyczących pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobami serca/cukrzycą stosujących terapię skojarzoną ramiprylem i bisoprololem.

Badanie	Wyniki
Jallal i wsp. 2022 [4]	54-letnia pacjentka z nadciśnieniem tętniczym (zaawansowanym, nieleczonym), po przebytych przed 4 laty nierewaskularyzowanym zawał mięśnia sercowego z uniesieniem dolnego i przedniego odcinka ST, została przyjęta na oddział kardiologiczny szpitala z powodu dolegliwości bólowych brzucha i utrzymującej się duszności przez 2 miesiące. Pacjentka była stabilna hemodynamicznie, a 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram wykazał utrzymujące się uniesienie odcinka ST i załamek Q w obszarach dolnych i wierzchołkowych. Echokardiogram przekłatkowy uwidoczniał wąską szyjkę szerokiego pseudotętniaka w dystalnej wierzchołkowej ścianie dolnej lewej komory. Dodatkowo ujawniono drugi, obszerny pseudotętniak ściany wierzchołkowej, oddzielony od pierwszego skrzepliną. Rezonans magnetyczny serca potwierdził współistnienie więcej niż jednego tętniaka rzekomego (pseudotętniaka). U pacjentki natychmiast włączono leczenie zachowawcze obejmujące: - acenokumarol w dawce 4 mg/dobę; - furosemid w dawce 40 mg/dobę; - bisoprolol w dawce 5 mg i ramipryl w dawce 5 mg, obie po jednej tabletki dziennie; - aspiryna w dawce 75 mg /dobę i atorwastatyna w dawce 20 mg/d; Po dyskusji podjęto decyzję o konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, poza granicami kraju. Pacjentka miała niepowikłany przebieg kliniczny, objęty leczeniem; operacja została opóźniona ze względu na zawieszenie podróży lotniczych w związku z pandemią koronawirusa w 2019. U pacjentki wystąpiła niewydolność wielonarządowa spowodowana ostrym pęknięciem śródśierdziowym, które zwykle powoduje tamponadę serca i śmierć; chora zmarła 4 tygodnie wystąpieniu tego zdarzenia.

Badanie	Wyniki
Marino i wsp. 2021 [5]	Przypadek 69-letniego pacjenta ze świeżym rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego i choroby Gravesa-Basedowa, hospitalizowanego z powodu utrzymującego się bólu w klatce piersiowej, przełomu nadciśnieniowego, tachykardii, duszności i pocenia się. Odnotowano podwyższone poziomy hormony tarczycy, przeciwciała przeciwko receptorom TSH i hs-troponinę I. Elektrokardiogram wykazał częstoskurcz zatokowy przy 130 uderzeniach na minutę, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, cechy przerostu lewej komory z odwróconym załamkiem T w V4–V6. W badaniu echokardiograficznym wykazano akinezę wierzchołkową i okołowierzchołkową lewej komory. Koronarografia wykluczyła obturacyjną chorobę wieńcową. W badaniu angiogramem tomografii komputerowej rozwarstwienie aorty wykluczono rozwarstwienie aorty, ale przypadkowo ujawniono masę w obrębie lewego nadnercza odpowiadającą guzowi chromochłonnemu. Odnotowano zwiększone stężenie metanefryny w osoczu i moczu. Rozpoznano zespół Takotsubo wtórny do guza chromochłonnego i nadczynności tarczycy. Po 20 dniach leczenia przeciwtarczycowymi oraz alfa- i beta-blokerami pacjent osiągnął pełną stabilność hemodynamiczną i przeszedł operację lewostronnej adrenalectomii. Badanie histologiczne wycinka potwierdziło rozpoznanie guza chromochłonnego. Nadczynność tarczycy była dobrze kontrolowana za pomocą terapii farmakologicznej, wykluczono radioaktywny jod i operację. Po 2 dniach pacjent został wypisany z następującymi objawami leczenia: metimazol 5 mg 3 razy dziennie, ramipryl 5 mg i bisoprolol 5 mg. Dalsza poprawa kurczliwości lewej komory nastąpiła 3 miesiące później, przy frakcji wyrzutowej wynoszącej 50,5% i GLS -16,4%. W badaniu rezonansu magnetycznego serca wykonanym po 6 miesiącach stwierdzono prawidłową frakcję wyrzutową i łagodne mezopodnasierdziowe późne wzmocnienie gadolinem (LGE) w odcinkach dolno-bocznych. Nie stwierdzono obrzęku. Po 9 miesiącach pacjent pozostawał bezobjawowy, z dobrą kontrolą choroby tarczycy i serca i kontynuował terapię. Zaplanowano coroczną kontrolę.
Yusuf i wsp. 2021 [6]	48-letni mężczyzna z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą cierpiał na duszność. U pacjenta zdiagnozowano kardiomiopatię niedokrwienną z zespołem sercowo-nerkowym typu I. Pacjentowi podano furosemid w dawce 40 mg, następnie dożylnie furosemid w dawce 80 mg i małą dawkę dobutaminy. Ponieważ pacjent nie wytwarzał moczu, podano dożylnie furosemid w dawce 160 mg, a następnie 15 mg/godz. Po podaniu dużej dawki furosemidu wzrosło wytwarzanie moczu, a objawy przedmiotowe i podmiotowe u pacjenta uległy złagodzeniu. Zaczęła ustępować duszność i objawy zastoinowe. W trzeciej dobie leczenia zmniejszono dawkę furosemidu i wyłączono pompę dobutaminową. W szóstej dobie rozpoczęto terapię małymi dawkami bisoprololu. W badaniach czynności nerek stwierdzono tendencję do zmniejszania się stężenia kreatyniny w surowicy i poprawy czynności nerek. Po dziesięciu dniach leczenia pacjent mógł zostać wypisany do domu, z zastosowaniem doustnie furosemidu 2x40 mg, ramiprylu 5 mg, bisoprololu 2,5 mg, kwasu acetylosalicylowego w dawce 100 mg i diazotanu izosorbidu 3x5 mg. U pacjenta zaplanowano diagnostykę w poradni kardiologicznej, poradni chorób wewnętrznych i poradni pulmonologicznej w celu przeprowadzenia badań w związku z podejrzeniem nawrotu gruźlicy płuc.
Fernandes i wsp. 2021 [7]	Przypadek 55-letniej kobiety z nadciśnieniem w przeszłości, która została przyjęta na oddział intensywnej terapii kardiologicznej z powodu zawału mięśnia przedniej ściany (MI). Pierwotną przeszłą interwencją wieńcową, polegającą na zamknięciu środkowego odcinka tętnicy zstępującej przedniej lewej, przeprowadzono z sukcesem po 1 godzinie i 45 minutach od wystąpienia bólu w klatce piersiowej. W badaniu echokardiograficznym przezklatkowym (TTE) stwierdzono zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF 30%), z akinezą ścian przednich i przegrodowych oraz wszystkich odcinków wierzchołkowych. Hospitalizację powikłała niewydolność serca (HF) (II klasa Killipa-Kimballa) i zapalenie osierdzia, z powodu którego leczono ją furosemidem i kwasem acetylosalicylowym 1000 mg 8/8 godz. Pacjentka została wypisana ze szpitala w stanie stabilnym po 4 dniach, leczona kwasem acetylosalicylowym, tikagrelor 90 mg 2 razy dziennie, ramiprylem 2,5 mg, bisoprololem 5 mg, iwabradyną 5 mg 2 razy dziennie, furosemidem 40 mg 2 razy dziennie, spironolaktonem 25 mg i atorwastatyną – ezetimibem 20 mg – 10 mg. Po dwóch dniach od wypisu pacjentka została ponownie przyjęta ze względu na nasilenie objawów niewydolności serca i nawrót opłucnowego bólu w klatce piersiowej. W wykonanym echokardiogramie przezklatkowym (TTE) stwierdzono skrzeplinę koniuszkową oraz niewielki wysięk obwodowy o maksymalnej średnicy 7 mm. Podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną w połączeniu z podwójną terapią przeciwplatekową (aspiryna i kłopidogrel). Pacjentka została wypisana 17 dni później po ustabilizowaniu stanu klinicznego. W badaniu TTE przy wypisie stwierdzono pogorszenie poszerzenia i dysfunkcji lewej komory serca (objętość indeksowana 85 ml/m² i frakcja wyrzutowa lewej komory serca 28%), tętniak wierzchołkowy ze zorganizowaną skrzepliną i niewielki obwodowy wysięk osierdziowy (8 mm z tyłu, 7 mm z przodu). Tydzień później pacjentkę poddano ponownej ocenie w poradni ambulatoryjnej i stwierdzono u niej III klasę czynnościową New York Heart Association (NYHA). Podjęto decyzję o pilnej operacji kardiologicznej. Jednakże w badaniu chirurgicznym stwierdzono integralność przegrody serca i wolnych ścian, w związku z czym rozpoznanie przedoperacyjne odrzucono. U pacjentki wykonano operację tętniaka, bez dalszych powikłań. Badanie histologiczne potwierdziło obecność cienkiej ściany mięśnia sercowego z wyraźnym zwłóknieniem i niedawną skrzepliną przysięnną, co jest zgodne z rozpoznaniem tętniaka komorowego.
Obeid i wsp. 2016 [8]	68-letni mężczyzna z długotrwałym nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, otyłością, cukrzycą typu 2 i reumatoidalnym zapaleniem stawów w maju 2007 roku został skierowany przez swojego lekarza pierwszego kontaktu do kliniki leczenia nadciśnienia tętniczego z powodu niekontrolowanego

Badanie	Wyniki
	nadciśnienia pomimo stosowania trzech leków przeciwnadciśnieniowych w maksymalnych tolerowanych dawkach (ramiprylu, felodypiny i atenololu); podano że wcześniej stosował też bisoprolol w dawce 10 mg, przy czym nie odniesiono się bezpośrednio, czy jednocześnie z ramiprylem. Jego średnie dzienne ciśnienie krwi w momencie skierowania wynosiło 168/99 mmHg. Został dokładnie zbadany pod kątem wtórnych przyczyn nadciśnienia, ale nie znaleziono żadnych. Przez wiele lat jego schemat leczenia hipotensyjnego był stopniowo optymalizowany, biorąc pod uwagę nietolerancje, działania niepożądane i choroby współistniejące. Ze względu na zauważalną oporność na leczenie, w czerwcu 2013 roku pacjent został przyjęty do szpitala na terapię pod obserwacją, aby wykluczyć nieprzestrzeganie zaleceń. Jego przestrzeganie zaleceń potwierdzono także dwukrotnie w 2014 r., kiedy rutynowo dostępne stały się badania przesiewowe na obecność leków w moczu. Odnierwienie nerek (ablacja za pomocą częstotliwości radiowych współczulnych nerwów nerkowych otaczających tętnice nerkowe) przeprowadzono w październiku 2013 r. Nie przyniosło to żadnego efektu i faktycznie jego ciśnienie krwi w czerwcu 2014 r. w ciągu dnia wynosiło średnio 181/105 mmHg. W maju 2015 roku pacjent rozpoczął leczenie kanagliflozyną, inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2, w dawce 100 mg, w związku z wysokim wskaźnikiem masy ciała wynoszącym 38 i suboptymalną kontrolą cukrzycy (hemoglobina glikowana wynoszącą 103 mmol/mol). Zwiększono tę dawkę do 300 mg na dobę. U pacjenta wystąpiło znaczne obniżenie ciśnienia krwi, a najlepszy odczyt kliniczny to 137/80 mmHg. Wartość hemoglobiny glikowanej (HbA1c) również uległa znacznemu obniżeniu, chociaż nie można tego przypisać wyłącznie kanagliflozynie, ponieważ zwiększono także dawki metforminy i gliklazdu. U pacjenta nie wystąpiły żadne niepożądane skutki, chociaż w tym czasie stężenie kreatyniny rzeczywiście wzrosło. Zgodnie z zaleceniami producenta dawkę zmniejszono do 100 mg ze względu na spadek szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego do mniej niż 60 ml/min. Ciśnienie krwi zarejestrowane w klinice pod koniec lipca 2015 r. wyniosło 121/68 mmHg i było najniższe od 2007 r. W tym momencie odstawiono kanagliflozynę, ponieważ uznano, że nie jest ona konieczna do kontrolowania cukrzycy i ze względu na zmniejszenie szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej. W sierpniu 2015 roku ponownie stwierdzono wysokie ciśnienie krwi, najniższe wyniosło 151/87 mmHg. Ze względu na pozornie niezwykle wpływ na ciśnienie krwi pacjenta, podjęto decyzję w porozumieniu z pacjentem o wznowieniu podawania kanagliflozyny w małej dawce 100 mg na dobę i uważnym monitorowaniu czynności nerek. Po ponownym rozpoczęciu leczenia kanagliflozyną 100 mg w sierpniu 2015 roku w kolejnej klinice ciśnienie krwi obniżyło się do 138/86 mmHg. Podczas wizyty w klinice w listopadzie 2015 r. ciśnienie krwi pozostało dobrze kontrolowane i wynosiło 136/83. Nie podano informacji, czy jednocześnie z kanagliflozyną pacjent kontynuował stosowanie ramiprylu i bisoprololu.
O'Brien i wsp. 2021 [9]	49-letni mężczyzna został skierowany na badanie ektrofizjologiczne po stwierdzeniu palpacji przedmordeniowych występujących od 15 lat. W wywiadzie głównym odnotowano: palenie tytoniu, nadciśnienie (skurczowe ciśnienie krwi 130/75 mmHg), hipercholesterolemię, cukrzycę i wcześniejsze 10-letnie ryzyko obliczone w skali SCORE wynoszące 3%. Do leków stosowanych regularnie zaliczały się symwastatyna 40 mg raz na dobę, metformina 500 mg dwa razy na dobę, ramipryl 10 mg raz na dobę i bisoprolol 10 mg raz na dobę. Badanie fizykalne przy przyjęciu nie wykazało żadnych nieprawidłowości. Spoczynkowy elektrokardiogram 12-odprowadzeniowy (EKG) wykazał rytm zatokowy z krótkim odstępem PR i jawnym wzbudzeniem wstępnym. Wstępne badanie ujawniło zaburzenia przewodzenia w układzie bodźcotwórczo-przewodzącym serca z efektywnym okresem refrakcji poprzedzającej wynoszącym 240 ms i migotaniem przedsionków. Nie można było kaniulować zatoki wieńcowej w celu zlokalizowania ścieżki. Koronarografia i tomografia komputerowa serca wykazały nieprawidłowy przepływ z zatoki wieńcowej do wolnej ściany prawego przedsionka i drobne naczynia wieńcowe. W oczekiwaniu na powtórne badanie ektrofizjologiczne u pacjenta wystąpił ostry zespół wieńcowy z natychmiastową utratą widocznej wcześniej w elektrokardiogramie preekscytacji i wykonano stentowanie niedrożnej gałęzi. Po wszczepieniu stentu pacjent powrócił do zdrowia bez powikłań i został wypisany do domu i rozpoczął leczenie aspiryną w dawce 75 mg i kłopidogrelem w dawce 75 mg raz na dobę, a symwastatynę zmieniono na atorwastatynę w dawce 80 mg raz na dobę, oprócz dotychczas stosowanych leków hipotensyjnych. Powtórzone badanie ektrofizjologiczne wykazało, że dodatkowy szlak w układzie bodźcoprzewodzącym serca (efektywny okres refrakcji 390 ms). Od zawału kołatanie serca u pacjenta całkowicie się ustabilizowało, a wszystkie kolejne elektrokardiogramy nie wykazały wyraźnego pobudzenia.
Adipermana i wsp. 2021 [10]	55-letnia pacjentka zgłosiła się do lekarza z dolegliwościami związanymi z silnym bólem w klatce piersiowej. U pacjentki zdiagnozowano rozwarstwienie aorty Stanforda, stopień II De Bakeya, nadciśnienie tętnicze, chorobę serca, łagodną niedomykalność mitralną, łagodny wysięk osierdziowy obwodowy. Po drugim dniu leczenia pacjentka skarżyła się także na nagłe zaburzenia mowy i osłabienie kończyn prawych. Podanie leków przeciwkrwotocznych przełożono ze względu na obecne rozwarstwienie aorty. Zaplanowano leczenie chirurgiczne, równoległe z podawaniem leków hipotensyjnych i innych terapii mających na celu optymalizację stanu pacjenta zgodnie z wytycznymi postępowania w przypadku rozwarstwienia aorty, takich jak kroplówki nitrogliceryny, miareczkowanej zgodnie z parametrami

Badanie	Wyniki
	hemodynamicznymi i stosowanie ramiprylu w dawce 10 mg, amlodypiny w dawce 10 mg, bisoprololu w dawce 10 mg, symwastatyny 40 mg. Na oddziale neurologii u pacjentki zdiagnozowano udar niedokrwienny spowodowany skrzepliną i nie podano leków przeciwkrwotocznych, biorąc pod uwagę podejrzenie ostrego rozwarstwienia aorty oraz kontrolowano ciśnienie krwi zgodnie z wytycznymi postępowania w przypadku rozwarstwienia aorty, podczas oceny stanu neurologicznego. Pacjentce podano także cytykolinę jako neuroprotektant. W siódmej dobie leczenia pacjentka skarżyła się na nasilającą się osłabienie prawej strony ciała w stopniu motorycznym 2/2. Wykonano tomografię komputerową głowy, gdzie stwierdzono pogorszenia obszaru niedokrwiennego w lewym jądrze ogoniastym i lewej tylnej torebce wewnętrznej. Po 14 dniach leczenia pacjentka została wypisana do domu, w stanie stabilnym hemodynamicznie, z motoryka prawostronna 3. stopnia. Zaplanowano operację na kolejnej wizycie.
Nikoghosyan i wsp. 2014/2015 [14]-[15]	Porównanie: bisoprolol 5 mg/dobę + ramipryl 10 mg/dobę (grupa kontrolna) vs bisoprolol 5 mg/dobę + ramipryl 10 mg/dobę + iwabradyna 7,5 mg, 2x dobowo (grupa badana) Wyniki po 12 miesiącach terapii: - w obu grupach wszyscy pacjenci uzyskali docelowy poziom ciśnienia krwi tj. <130/80 mmHg; - odnotowano istotnie statystycznie niższą częstość występowania ataków duszniczych wymagających podjęzykowego podania nitrogliceryny, u 54% w obu grupach; - odnotowano istotnie statystycznie obniżenie objętości końcowoskurczowej o 6,1% (p<0,05) w grupie kontrolnej i o 9,2 % w grupie badanej (p<0,05); - odnotowano istotny statystycznie wzrost frakcji wyrzutowej o 8,5% (p<0,05) w grupie kontrolnej i o 11,3 % w grupie badanej (p<0,05), przy jednoczesnym istotnym obniżeniu o 12,2% wskaźnika masy lewej komory serca; - odnotowano istotnie statystycznie obniżenie poziomu trójglicerydów o 12,9% w grupie badanej i 13,2% w grupie kontrolnej, względem wartości wyjściowych, co odpowiadało poziomowi zalecanemu dla pacjentów bez cukrzycy typu II – 1,80 mmol/l.
Fatimah i wsp. 2022 [11]	57-letnia kobieta z udarem mózgu, dyslipidemią i nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie została hospitalizowana z powodu dyspepsji promieniującej do pleców około 24 godziny przed zgłoszeniem się do szpitala. W EKG stwierdzono tachykardię zatokową (108 uderzeń na minutę), patologiczne Q w odprowadzeniach dolnych oraz uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych i dolnych V1-V6. Obecne było podwyższone stężenie troponiny I (11,6 ng/ml). Pacjentka była leczona dawką nasycającą aspiryny i kłopidogrelu, 40 mg atorwastatyny, heparyną niefrakcjonowaną przez 24 godziny, a następnie codziennie przyjmowano 80 mg aspiryny, 75 mg kłopidogrelu, 20 mg atorwastatyny, 2,5 mg ramiprylu, 2,5 mg bisoprololu i 5 mg ISDN trzy razy dziennie. Pacjentka została wypisana ze szpitala 4. dnia. Pięćdziesiąt jeden dni później pacjentka została ponownie przyjęta do szpitala z powodu złego samopoczucia, anoreksji, duszności i kołatania serca, ale zaprzeczyła bólowi w klatce piersiowej. Odczuwała przyspieszony oddech (26 oddechów na minutę) i niską saturację (SpO2 90% podczas oddychania powietrzem). Słyszalny był dźwięk Ronchiego w obu płucach. Istotnym objawem EKG było uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych V2-V4. Na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej stwierdzono powiększenie serca, odoskrzelowe zapalenie płuc oraz guzowe zacienienie w prawym osierdziu. Stężenie troponiny I wyniosło 0,4 ng/ml. Stężenie cholesterolu na czczo było nieznacznie podwyższone dla LDL (141 mg/dl). Leczenie tlenem, aspiryną w dawce 80 mg dziennie, kłopidogrelem w dawce 75 mg dziennie, atorwastatyną w dawce 40 mg dziennie i ceftriaksonem w dawce 1 gram dwa razy dziennie przyniosło poprawę kliniczną. Ze względu na ograniczenia placówki nie było możliwe przeprowadzenie testu wysiłkowego, rezonansu magnetycznego serca ani angiografii w celu ustalenia etiologii.
Hidayatullah i wsp. 2022 [12]	Przypadek 40-letniego mężczyzny z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i cukrzycą typu 2, przeniesionego na oddział ratunkowy z innego szpitala bez pracowni wykonującej przezskórne interwencje wieńcowe (PCI). Odczuwał uporczywy, typowy ból w klatce piersiowej trwający 6 godzin oraz nudności. Badanie fizykalne wykazało ciśnienie krwi 140/80 mmHg, tętno 89 razy na minutę i saturację krwi 97%. Elektrokardiogram (EKG) wykazał uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach V2-V4, badanie laboratoryjne wykazało poziom troponiny T >2000 ng/l, stężenie glukozy we krwi po posiłku 251 mg/dl. Pacjent był leczony podjęzykowo z zastosowaniem 5 mg diazotanu izosorbidu, 160 mg aspiryny w dawce nasycającej, 300 mg kłopidogrelu w dawce nasycającej, 2,5 mg fondaparinyksu podskórnie, 20 mg atorwastatyny i 0,5 mg novorapidu we wlewie dożylnym. Pacjent przeszedł PCI w ciągu 15 minut od przyjęcia do szpitala. Angiografia wykazała całkowitą niedrożność środkowej części tętnicy przedniej (LAD). Wszczepienie stentu uwalniającego lek (DES) zakończyło się sukcesem, z optymalnym wynikiem angiograficznym. Następnie podano bisoprolol w dawce 2,5 mg i ramipril w dawce 5 mg. Stan pacjenta ustabilizował się i wypisano go ze szpitala trzeciego dnia.

Badanie	Wyniki
Jordy i wsp. 2021 [13]	52-letnia kobieta zgłosiła się do ośrodka zdrowia publicznego z powodu kołatania serca i duszności wysiłkowej (klasa II wg NYHA), którym towarzyszyły nagle zawroty głowy. Cierpiała na napadową duszność nocną i spała na dwóch poduszkach. W wywiadzie nie występował ból w klatce piersiowej ani obrzęk kostek. Nadal była zdolna do wykonywania codziennych czynności, ale z trudem wytrzymywała forsowne aktywności (np. prace ogrodowe). Pacjentka miała w wywiadzie przemijający atak niedokrwienny i źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze amlodypiną w dawce 10 mg. Badanie fizykalne wykazało ciśnienie krwi 168/91 mmHg, szybkie i nieregularne tętno w badaniu palpacyjnym nadgarstka, poszerzony brzeg serca w badaniu klatki piersiowej, a inne parametry były prawidłowe. Badanie elektrokardiograficzne ujawniło migotanie przedsionków z szybką czynnością komór (około 120 uderzeń na minutę) i sporadyczne skurcze dodatkowe komorowe. Wynik w skali CHA2DS2-VASc wynosił 4. Pacjentka odmówiła skierowania i otrzymała leczenie ramiprylem 5 mg raz na dobę, bisoprololem 2,5 mg raz na dobę i spironolaktonem 25 mg raz na dobę. Po tygodniu monitorowania pacjentka poczuła się lepiej, a ciśnienie krwi wynosiło 143/108 mmHg. Zapis EKG wskazywał na migotanie przedsionków z prawidłową częstością rytmu komór (około 90 uderzeń na minutę).

Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności [4]-[13] wskazują, że:

- w rzeczywistej praktyce klinicznej ramipryl stosowany jest w terapii skojarzonej z bisoprololem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i różnymi schorzeniami współistniejącymi – w tym chorobami serca i cukrzycą;
- ramipryl stosowany w terapii skojarzonej z bisoprololem może prowadzić do uzyskania docelowego poziomu ciśnienia tętniczego u pacjentów, redukować nasilenie objawów duszniczy a także poprawić kurczliwość lewej komory serca i frakcję wyrzutową lewej komory serca;
- u niektórych pacjentów szczególnie obciążonych, pomimo zastosowania intensywnej terapii skojarzonej różnymi lekami hipotensyjnymi i przeciwzakrzepowymi dochodzi do zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- u niektórych pacjentów występuje szczególnie oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze, pomimo przestrzegania zaleceń i wdrożenia rekomendowanego leczenia hipotensyjnego.

10. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO RAMIPRYL I BISOPROLOL

W celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji w leczeniu nadciśnienia tętniczego, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane ChPL produktu leczniczego Ramizek Plus® [32], wydanego przez Europejską Agencję ds. Leków (*European Medicines Agency; EMA*).

Nie zidentyfikowano żadnych danych dotyczących produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprolol na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), FDA, *Health Canada*, *The Uppsala Monitoring Centre* czy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Szczegółowe wyniki i wnioski z ChPL [32] dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji zostały opisane w rozdz. 16.7, w Aneksie.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w trakcie stosowania:

- ramiprylu należą:
 - uporczywy, suchy kaszel oraz reakcje spowodowane niedociśnieniem; do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia/agranulocytoza;
- bisoprololu należą:
 - ból głowy, zawroty głowy, nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie, zimne kończyny, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcia, osłabienie i uczucie zmęczenia [32].

Wnioskowana interwencja jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na jakikolwiek inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE);
- ostrą niewydolnością serca lub podczas epizodów dekompensacji niewydolności serca wymagających stosowania dożylnych leków inotropowych;
- wstrząsem kardiogennym;
- blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (bez stymulatora serca);
- zespołem chorej zatoki;
- blokiem zatokowo-predsionkowym;
- objawową bradykardią;
- objawowym niedociśnieniem;
- ciężką astmą oskrzelową lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc;
- ciężkimi postaciami choroby zarostowej tętnic obwodowych lub ciężkie postacie zespołu Raynauda;
- nieleczonym guzem chromochłonnym nadnerczy;
- kwasicą metaboliczną;

- obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie związanym z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE;
- dziedzicznym lub idiopatycznym obrzękiem naczynioruchowym;
- drugim i trzecim trymestrze ciąży;
- w skojarzeniu z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$);
- w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan;
- zabiegami pozaustrojowymi prowadzącymi do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami;
- znaczącym obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy do jedynej nerki [32].

Należy zaznaczyć, że zarówno ramipryl jak i bisoprolol są lekami od wielu lat stosowanymi w praktyce klinicznej, a ich profil bezpieczeństwa jest bardzo dobrze poznany w toku wieloletnich badań.

11. DYSKUSJA

Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Zwiększa ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (stabilnej dławicy piersiowej, choroby wieńcowej i zawału serca, a także ostrej i przewlekłej niewydolności serca na tle niedokrwinnym), udaru mózgowego, chorób nerek a w konsekwencji zgonu [153], [154].

Skuteczna kontrola ciśnienia krwi jest najważniejszym warunkiem osiągnięcia podstawowego celu leczenia nadciśnienia tętniczego, czyli zmniejszenia śmiertelności i częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Skuteczność kontroli ciśnienia krwi w Polsce jest nadal niska, co wynika z różnych przyczyn, w tym z niedostatecznie wysokiej świadomości choroby wśród pacjentów i konieczności leczenia nadciśnienia tętniczego [172] a także słabego przestrzegania przez pacjentów zmian w stylu życia i zaleceń terapeutycznych, czy braku znaczącego postępu w rozwoju nowych leków hipotensyjnych w ostatnich latach [172].

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, w tym z chorobami serca (chorobą wieńcową) czy cukrzycą stosują także inne leki ze względu na współistniejące choroby. Może to mieć negatywny wpływ na przestrzeganie zaleceń, co pogarsza się wraz ze wzrostem liczby zalecanych leków. Zaobserwowano, że stosowanie leków hipotensyjnych w postaci preparatów skojarzonych zwiększa stopień przestrzegania zaleceń, a ponadto ułatwia dostosowanie terapii do trybu życia pacjenta aktywnego zawodowo, czy stosowanie u pacjentów starszych, wymagających pomocy innych osób w podawaniu leków. Uproszczenie terapii poprzez stosowanie preparatów skojarzonych zwiększa motywację pacjenta do stosowania się do zaleceń lekarza. Ponadto stosowanie tych preparatów może przekładać się na skuteczność terapii, co zmniejsza liczbę wizyt kontrolnych i zwiększa zadowolenie pacjentów z zastosowanego leczenia [16].

Pomimo dostępności na liście leków refundowanych w Polsce relatywnie licznej grupy preparatów złożonych, zawierających dwa lub trzy leki [144] stosowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nadal nie są finansowane wszystkie możliwe i często stosowane skojarzenia leków. Szczególnie istotny wydaje się brak refundacji produktów złożonych zawierających w swoim składzie najpopularniejszy inhibitor konwertazy angiotensyny – ramipryl oraz beta-bloker – bisoprolol, **co stanowi niezaspokojoną potrzebę pacjentów, stosujących te dwa leki w postaci osobnych tabletek.**

Celem niniejszej analizy klinicznej była więc ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) złożonego produktu leczniczego Ramizek Plus®, zawierającego ramipryl i bisoprololu fumaran (2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde), w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów:

- z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego);

odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach.

W tych okolicznościach złożony produkt leczniczy o stałych dawkach jest przeznaczony do stosowania u pacjentów, których stan już został ustabilizowany za pomocą optymalnych dawek skojarzenia tych samych, ale podawanych oddzielnie substancji czynnych, przyjmowanych z takim samym odstępem między kolejnymi dawkami i w tym samym czasie.

W analizie klinicznej uwzględniono szereg dowodów naukowych, dotyczących:

- biorównoważności preparatu złożonego ramipryl/bisoprololu fumaranu względem dwóch jego składowych, stosowanych w oddzielnych tabletkach;
- skuteczności terapii skojarzonej ramiprylem i bisoprololu fumaranem w osobnych tabletkach w leczeniu nadciśnienia tętniczego;
- dodatkowych korzyści płynących ze stosowania ogólnie produktów złożonych względem politerapii w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Ocena zgodności populacji i interwencji wnioskowanej, z uwzględnioną w zidentyfikowanych referencjach

W badaniu [1]-[2] dokonano porównania biorównoważności produktu złożonego ramipryl+bisoprololu fumaran, w dawce 10/10 mg względem politerapii ramiprylem w dawce 10 mg + bisoprololu fumaranem, w dawce 10 mg, stosowanych w postaci osobnych tabletek, w populacji zdrowych ochotników.

Zatem, pomimo że populacja w badaniu [1]-[2] jest niezgodna z wnioskowaną, natomiast interwencja zgodna z jedną z wnioskowanych prezentacji (mocy tabletek leku), to nie należy spodziewać się, że biorównoważność pozostałych wnioskowanych mocy produktu złożonego będzie odmienna od zastosowania jego składowych w postaci osobnych produktów.

Należy przy tym zaznaczyć, że **produkt złożony ramipryl/bisoprolol 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg oraz 10 mg + 10 mg został dopuszczony do obrotu na podstawie tej samej dokumentacji w równoległych wnioskach rejestracyjnych [2]. Wynika to z faktu, że zgodnie z wytycznymi EMA, dotyczącymi projektowania badań klinicznych i warunków jakie powinny one spełniać przy ocenie rejestracyjnej nowych, niegenerycznych**

leków hipotensyjnych, wykazanie biorównoważności składników w połączeniu FEC z FDC jest kluczowym aspektem, wymagany do rejestracji produktu złożonego [2], [187].

W badaniu obserwacyjnym o akronimie RAM-BIS-NT [3] uczestniczyli dorośli (18-85 lat) pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, stabilną chorobą wieńcową i stabilną przewlekłą niewydolnością serca. Stabilną chorobą wieńcową serca zdiagnozowano u 32 (12,2%) chorych, głównie w grupie stosującej ramipryl z bisoprololem (21 chorych), natomiast stabilną, przewlekłą niewydolność serca stwierdzono u 5 (1,9%) pacjentów. Niemniej jednak 29,8% wszystkich pacjentów w badaniu miało współistniejącą chorobą serca, 33% chorobę naczyń krwionośnych, a około 12% - cukrzycę. Zatem populacja ta w dość wysokim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej.

W meta-analizie otrzymanej od Zamawiającego [16] uwzględniono badania przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stosujących politerapię składającą się z ramiprylu i bisoprololu. U pacjentów występowały schorzenia współistniejące, zbieżne z wymienionymi we wnioskowanym wskazaniu tj. z chorobą wieńcową, po przebytym zawale serca, z niewydolnością serca, przebytym udarze czy z cukrzycą, a więc były to osoby szczególnie obciążone ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. Podobnie w opisach pojedynczych przypadków [4]-[13] i badaniu [14]-[15], uczestniczyli dorośli chorzy, leczeni z powodu nadciśnienia i kardiologicznych schorzeń współistniejących i/lub cukrzycy.

Należy ponadto zaznaczyć, że badanie RAM-BIS-NT [3] jak i analiza [16] stanowiły elementy dokumentacji przedłożonej agencji EMA w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu interwencji wnioskowanej, czyli złożonego produktu leczniczego Ramizek Plus® (w różnych prezentacjach, w tym 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg).

Zatem zgodność populacji pacjentów z badań uwzględnionych w meta-analizie i opisach przypadków z populacją wnioskowaną, można ocenić jako dość wysoką pod względem jednostki chorobowej (nadciśnienie tętnicze, pacjenci dorośli z chorobami serca wymienionymi w ChPL [32] lub cukrzycą).

W badaniu RAM-BIS-NT [3] pacjenci stosowali różne dawki ramiprylu i bisoprololu, w terapii skojarzonej: 5 mg/2,5 mg; 10 mg/2,5 mg; 5 mg/5 mg/ dobę, zatem w większości przypadków były to dawkowania analogiczne jak w produkcie złożonym Ramizek Plus® (5/5 mg, 5/2,5 mg).

Pod względem zastosowanej interwencji, również w badaniach uwzględnionych w meta-analizie [16] pacjenci stosowali różne dawki ramiprylu i bisoprololu, w terapii skojarzonej (od 1,25 mg do 10 mg ramiprylu i od 1,25 do 12,5 bisoprololu) lub nie przedstawiono informacji o dawkowaniu. Niemniej jednak w badaniu PolSenior1 jednymi z najczęściej stosowanych dawek ramiprylu i bisoprololu były

dawki stanowiące przedmiot wniosku, tj. 5 mg+2,5 mg (u 11,8% pacjentów) i 5 mg+5 mg (i 19,5% pacjentów); podobnie w badaniach obserwacyjnych, w których rejestrowano dawkowanie obu substancji czynnych (5 mg+2,5 mg – 5,6% pacjentów, 5 mg+5 mg – 24,8% pacjentów). Najprawdopodobniej ramipryl i bisoprolol nie były stosowane w postaci FDC, a w oddzielnych tabletkach, zatem reprezentatywność interwencji należy ocenić średnio, z uwagi na fakt, że zawierała te same substancje czynne co produkt złożony, ale w różnych dawkach. Rozpatrując opisy pojedynczych przypadków [4]-[13], **ramipryl i bisoprolol stosowano we wnioskowanych dawkach, ale w postaci osobnych produktów.**

Podsumowując, zgodność interwencji we włączonej meta-analizie i badaniach pierwotnych należy ocenić jako dość wysoką.

Z kolei w opracowaniach wtórnych uwzględnionych w analizie klinicznej, w tym w przeglądach systematycznych dotyczących porównania FDC vs FEC [17]-[30] oraz analizie weryfikacyjnej [31], uczestniczyli pacjenci [głównie dorośli] z nadciśnieniem tętniczym; co jest zgodne z założeniami dla populacji przyjętymi w analizie klinicznej. W opracowaniach tych nie zamieszczano informacji o stosowanych wcześniej przez pacjentów terapiach, przy czym w części badań pierwotnych, uwzględnionych w tych opracowaniach [np. badaniach jednoramiennych typu *switch*], uczestniczyli pacjenci, którzy zmieniali terapię z FEC na FDC, **co w relatywnie wysokim stopniu odpowiada założeniom dla populacji wnioskowanej.** Jakość metodologiczną przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II oceniono jako niską w przypadku opracowań [17], [22], [23], natomiast w przypadku pozostałych przeglądów systematycznych – jako krytycznie niską.

W opracowaniach wtórnych uwzględnionych w analizie klinicznej, w tym w przeglądach systematycznych dotyczących porównania FDC vs FEC [17]-[21], [22]-[30] oraz w analizie weryfikacyjnej [31] uwzględniono różne terapie skojarzone, złożone z leków hipotensyjnych, w tym ACE-I, niemniej jednak w żadnym opracowaniu nie było to połączenie ramiprylu i bisoprololu. **Zatem zgodność interwencji należy ocenić jako niepełną; niemniej jednak opracowania te zostały uwzględnione w analizie klinicznej w celu zobrazowania ogólnych tendencji wynikających z liczby przyjmowanych tabletek w ciągu doby i stopnia przestrzegania zaleceń, związanych ze stosowaniem FDC i FEC.**

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniach klinicznych i opracowaniach wtórnych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu jest umiarkowane, ze względu na wysoką reprezentatywność zarówno populacji chorych i średnią reprezentatywność zastosowanej interwencji.

Omówienie kluczowych wyników i wniosków z analizy klinicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W zależności od rodzaju badań poddanych analizie, skuteczność terapii skojarzonej ramiprylem i bisoprololem (w postaci osobnych produktów), wyrażona jako odsetek pacjentów z ciśnieniem tętniczym <140/90 mmHg, wynosiła od 29,5% do 57,5%, zatem była relatywnie wysoka. W badaniu [14]-[15] wykazano, że wszyscy pacjenci leczeni terapią skojarzoną ramiprylem i bisoprololem uzyskali docelowy poziom ciśnienia krwi, a ponadto nastąpiła u nich redukcja nasilenia objawów dusznicy, wymagających podjęzykowego podania nitrogliceryny.

Dane ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych [17]-[31] (przeglądów systematycznych i analizy weryfikacyjnej), jednoznacznie wskazują, że stosowanie hipotensyjnych produktów złożonych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z politerapią (czyli podawaniem tych samych substancji czynnych w postaci osobnych tabletek) wiąże się z wyższym stopniem przestrzegania przez pacjentów zaleceń terapii i większą wytrwałością w leczeniu, co wynika z uproszczenia schematu terapii z powodu mniejszej liczby tabletek przyjmowanych w ciągu doby. Poprawa ww. parametrów przekłada

się na lepsze wyniki z zakresu skuteczności klinicznej, w tym większe obniżenie ciśnienia krwi, lepszą kontrolę ciśnienia krwi i większą szansę na uzyskanie docelowego poziomu ciśnienia krwi. Z kolei lepsza kontrola ciśnienia tętniczego wiąże się z niższą częstością obywania wizyt lekarskich oraz potencjalnie niższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zalety stosowania produktów złożonych u pacjentów z nadciśnieniem są więc niekwestionowane. W początkowym leczeniu pacjentów z nadciśnieniem terapia skojarzona w małych dawkach w postaci pojedynczych tabletek poprawia osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia krwi [184]. Terapia niższymi dawkami poszczególnych składników charakteryzuje się lepszą tolerancją i osiągnięciem szybszej kontroli ciśnienia. Meta-analiza 42 kontrolowanych badań z udziałem 11 000 pacjentów z nadciśnieniem wykazała, że dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe połączenia leków z dwóch różnych grup jest prawie pięciokrotnie większe niż podwojenie dawki pojedynczego leku [185]. Stosowanie FDC poprawia przestrzeganie zasad leczenia przeciwnadciśnieniowego, które jest uważane za główny, możliwy do uniknięcia czynnik ryzyka przedwczesnej śmierci i niepełnosprawności na całym świecie, a także ważne globalne wyzwanie zdrowotne w obecnej praktyce kardiologicznej. Dlatego też wprowadzenie pojedynczej kapsułki zawierającej ramipryl i bisoprolol w różnych dawkach wpisuje się w światowe trendy poprawy osiągania założonych celów ciśnienia krwi. Kolejnym ważnym aspektem terapii skojarzonej przy użyciu jednej pigułki jest jej bezpieczeństwo. Warto zauważyć, że częstość zgłaszanych działań niepożądanych była niska i wynosiła 0,86% wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych zarówno ramiprylem, jak i bisoprololem. Należy podkreślić, że żadne z 39 działań niepożądanych zgłoszonych w meta-analizie nie było ciężkie, ani nie wystąpiły żadne, które nie zostały wcześniej opisane w przypadku oryginalnych preparatów ramiprylu (Tritace®) i bisoprololu (Concor®) [16]. Warto zauważyć, że częstość występowania działań niepożądanych w przypadku terapii skojarzonej była tylko nieznacznie większa niż w przypadku ramiprylu (0,86% w porównaniu z 0,67%) [16]. Potwierdza to profil bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji.

Jednoczesne stosowanie ramiprylu i bisoprololu w proponowanych wskazaniach uważa się za dobrze uzasadnione z punktu widzenia farmakologicznego i medycznego. Co więcej, dowody bezpieczeństwa (oprócz uzasadnienia farmakologicznego i medycznego) są dodatkowo poparte dostępnymi danymi dotyczącymi przepisywania substancji czynnych wchodzących w skład wnioskowanej interwencji uzyskanymi z Włoch, Polski i Niemiec oraz zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), w których zaleca się skojarzenie ACE-I i antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i nadciśnienia tętniczego z kardiologicznymi chorobami współistniejącymi, w tym niewydolnością serca i chorobą wieńcową [3], [165].

Tym bardziej zachęca to do ich łącznego stosowania, m.in. ze względu na to, że obydwie składowe charakteryzują się nie tylko udokumentowanym wpływem na poprawę rokowania, ale — co również ważne — w przypadku leków złożonych - długim czasem działania, co pozwala dawkować je raz na dobę [165].

Co ważne, zarówno Rada Przejrzystości przy AOTMiT, jak i Prezes AOTMiT wydali pozytywne rekomendacje dla dotychczas ocenianych produktów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego [174]-[182]. **Dostęp do kolejnego refundowanego preparatu złożonego w Polsce, jednocześnie pierwszego zawierającego ramipryl i bisoprolol będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, dotychczas leczonych tymi lekami w postaci osobnych tabletek.** Wyniki analizy przeprowadzonej na podstawie danych z aptek w Polsce w 2020 roku, oceniającej możliwość przejścia z dotychczasowej politerapii lekami hipotensyjnymi na FDC, wskazuje, że umożliwienie refundacji FDC w Polsce zgodnie z wytycznymi klinicznymi może znacząco zwiększyć udział produktów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, co przełoży się na lepsze wyniki zdrowotne i znaczne zmniejszenie wydatków płatnika na refundację leków oraz obniży barierę finansową dla pacjentów wynikającą z dostępu do tego typu leczenia [173]. Ponadto od 1 lipca 2023 roku zaszły istotne zmiany w refundacji leków hipotensyjnych w Polsce. We współpracy z konsultantem krajowym w dziedzinie hipertensjologii od 1 lipca 2023 r. nastąpiło znaczne rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych dla ponad 200 produktów złożonych o działaniu hipotensyjnym, polegające głównie na rozszerzeniu refundowanych wskazań dla produktów złożonych, które dotychczas były refundowane jedynie w ramach terapii substytucyjnej, w miejsce stosowania tych samych substancji czynnych w osobnych preparatach [183]. **Niemniej jednak na liście tej nie znalazły się połączenia ACE-I i beta-adrenolityków, co stanowi istotny brak i dyskryminację pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi chorobami kardiologicznymi** (choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, choroba wieńcowa itp.) i cukrzycą, którzy obarczeni są szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi, zwłaszcza z chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca i po przebytym zawale serca zalecaną terapią skojarzoną jest **zastosowanie beta-adrenolityku (beta-blokera)+ ACE-I** [165]. Skojarzenie beta-adrenolityku i ACE-I jest jednym z najczęściej wykorzystywanych połączeń w kardiologii, co wynika z faktu, że wskazania do stosowania obu grup leków są bardzo szerokie i często się pokrywają [165]. Ponadto mechanizmy działania samych leków, ich działania dodatkowe oraz korzyści kliniczne wzajemnie się uzupełniają, co pozwala zredukować objawy i zwolnić progresję chorób sercowo-naczyniowych, a także poprawić rokowanie chorych, szczególnie ze stabilną chorobą wieńcową [3], [165], [167], [168], [166].

Podsumowując, stosowanie się do zaleceń stanowi wyzwanie w przypadku wielu chorób przewlekłych i wydaje się być szczególnym problemem w przypadku leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobami współistniejącymi. Słaba wytrwałość i przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz przedwczesne przerwanie leczenia mogą wiązać się z mniejszą skutecznością leku, niewystarczającymi efektami klinicznymi a także ze zwiększonym ryzykiem powikłań, takich jak zdarzenia sercowo-naczyniowe zakończone zgonem.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym częściej stosują się do schematu przyjmowania leków w postaci jednej tabletki kilkuskładnikowej w porównaniu ze stosowaniem leków w postaci osobnych tabletek. Zatem terapia za pomocą produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprololu fumaran może zwiększyć stopień przestrzegania zaleceń przez pacjentów i tym samym poprawiać wyniki terapii, w porównaniu ze stosowaniem politerapii.

12. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

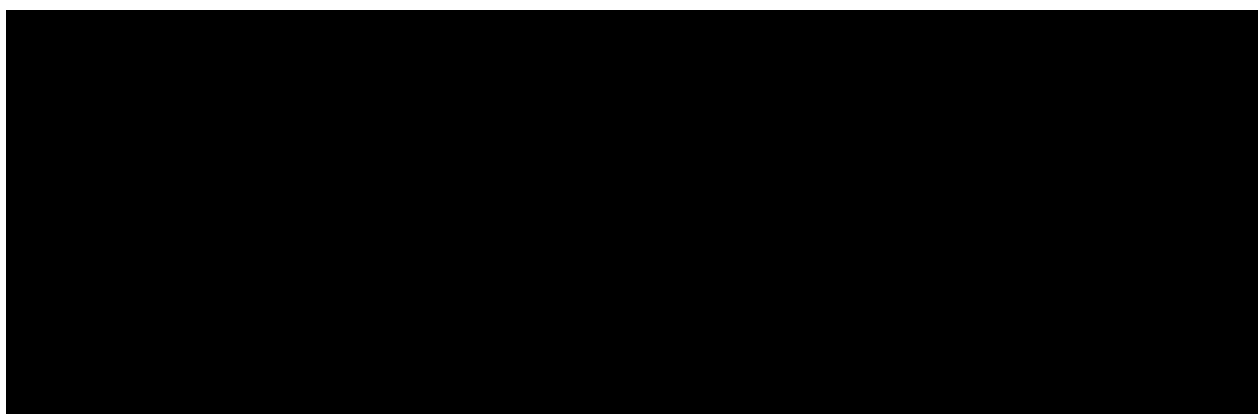
Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

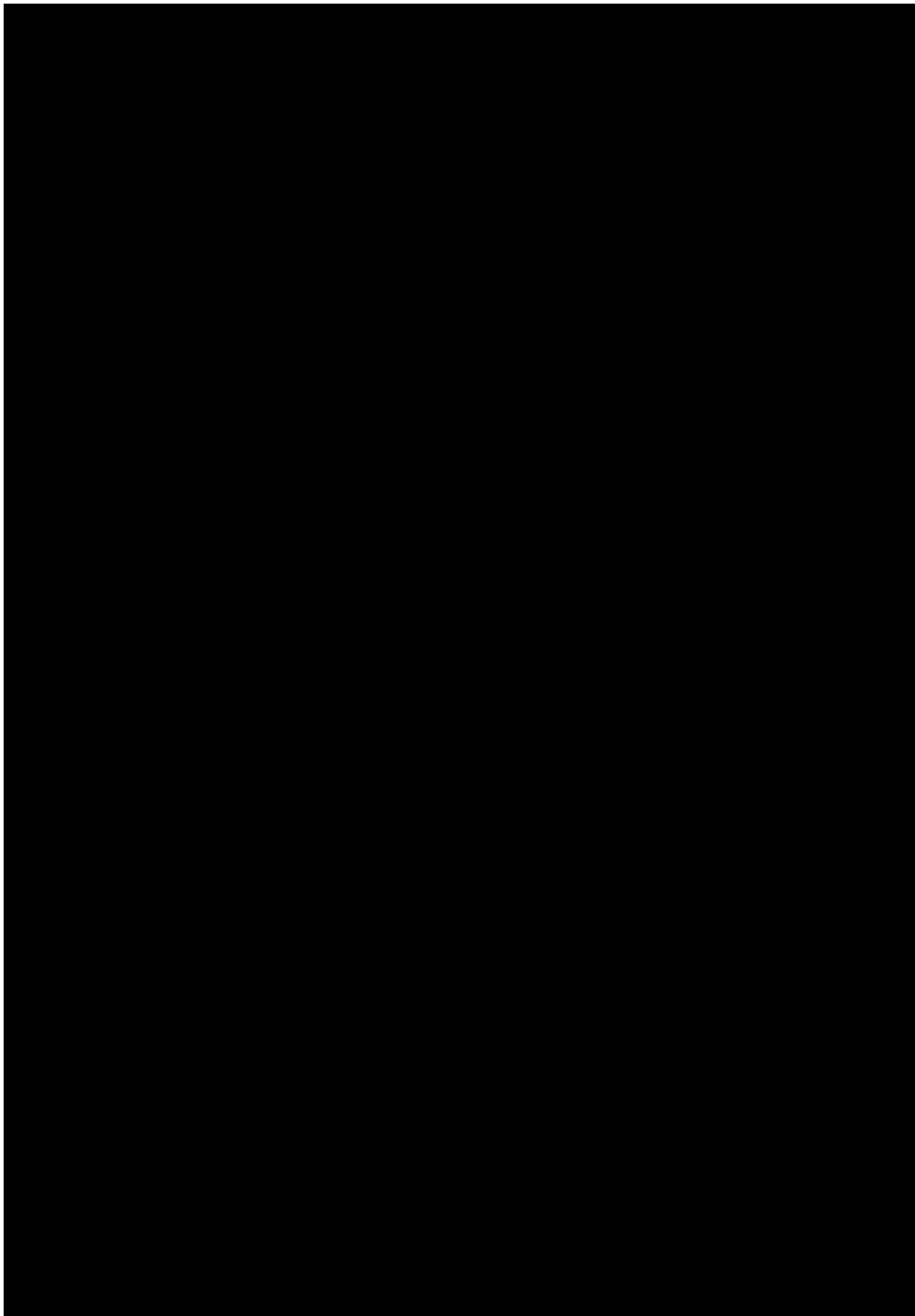
Ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- nie zidentyfikowano jakichkolwiek badań klinicznych, w których oceniano by efekty kliniczne stosowania produktu złożonego z ramiprylu i bisoprololu, w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym – zidentyfikowano natomiast badanie biorównoważności przeprowadzone na zdrowych ochotnikach. Należy zaznaczyć, że w przypadku leków złożonych, mających zastępować stosowanie tych samych substancji czynnych w postaci osobnych tabletek wymagane są porównawcze dane farmakokinetyczne wykazujące, że dwa składniki w postaci jednej tabletki (FDC) nie oddziałują na siebie nawzajem, a kluczowym aspektem, niezbędnym do rejestracji leku jest wykazanie biorównoważności składników w połączeniu FEC z FDC [2], [187];
- nie odnaleziono przeglądów systematycznych, w których uwzględniano by badania dla terapii skojarzonej ramiprylem i bisoprololem (w postaci FDC lub FEC);
- wnioski dotyczące efektów klinicznych wnioskowanego produktu złożonego w porównaniu do politerapii skojarzonej oparte zostały na ekstrapolacji wyników opracowań wtórnych, dotyczących porównania dowolnych FDC z FEC w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Ograniczenia zidentyfikowanych badań pierwotnych dla produktu złożonego z ramiprylu i bisoprololu



Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- Jallal i wsp. 2022 [4], Marino i wsp. 2021 [5], Yusuf i wsp. 2021 [6], Fernandes i wsp. 2021 [7], Obeid i wsp. 2016 [8], O'Brien i wsp. 2021 [9], Adipermana i wsp. 2021 [10], Fatimah i wsp. 2022 [11], Hidayatullah i wsp. 2022 [12], Jordy i wsp. 2021 [13] – opisy pojedynczych przypadków pacjentów, którzy stosowali politerapię ramiprylem i bisoprololem (nie FDC), ale też jednocześnie przyjmowali inne leki hipotensyjne, przeciwzakrzepowe lub byli poddawani różnym procedurom medycznym, co utrudnia wyodrębnienie wyników dotyczących bezpośredniego zastosowania ramiprylu i bisoprololu; bisoprolol i ramipryl stosowane w postaci osobnych produktów, a nie FDC;
- Nikoghosyan i wsp. 2014/2015 [14]-[15] – badanie opisane jedynie w postaci abstraktów, w którym pacjenci stosowali politerapię ramiprylem i bisoprololem (nie FDC), w badaniu nie zaraportowano wyników dla wszystkich punktów końcowych.

Ograniczenia przeglądów systematycznych z meta-analizami dotyczących stopnia przestrzegania zaleceń przez pacjentów stosujących FDC vs FEC:

- Parati i wsp. 2020 [17] – z uwagi na różnice w projektach badań i definicjach ocenianych punktów końcowych, przeprowadzenie meta-analizy było możliwe jedynie dla zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi; niektóre z włączonych badań zostały opisane jedynie na podstawie dostępnych abstraktów; w niektórych pojedynczych badaniach nie przepisano identycznych schematów leczenia osobom otrzymującym FDC i FEC;
- Weisser i wsp. 2020 [18] – do opracowania nie włączano badań RCT; uwzględniano badania, w których uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią lub obydwoma schorzeniami, przy czym w większości badań byli to pacjenci z nadciśnieniem; część wyników podano osobno w odniesieniu do pacjentów z nadciśnieniem; brak oceny jakości metodologicznej włączonych do przeglądu badań;
- Kawalec i wsp. 2018 [19] – zróżnicowana metodyka włączonych badań (większość stanowiły badania retrospektywne kohortowe), nie dla wszystkich punktów końcowych było możliwe przeprowadzenie meta-analizy z uwagi na różnice w sposobie ich raportowania w indywidualnych badaniach;
- Du i wsp. 2018 [20] – większość włączonych badań stanowiły retrospektywne badania obserwacyjne; w niektórych z badań widoczne były różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów stosujących FDC i FEC; występowały pewne różnice w definicji punktów końcowych z zakresu stopnia przestrzegania zaleceń pomiędzy włączonymi badaniami;
- Mallat i wsp. 2016 [21] – do opracowania włączano jedynie badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, czyli RCT, przy czym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w większości uwzględnionych badań było wysokie, a okres leczenia/obserwacji relatywnie krótki;
- Carbajal i wsp. 2023 [25] - większość włączonych badań stanowiły retrospektywne badania obserwacyjne; w niektórych z badań widoczne były różnice w charakterystykach wyjściowych

pacjentów stosujących FDC i FEC; nie zidentyfikowano badań RCT spełniających kryteria włączenia do przeglądu;

- Dean i wsp. 2024 [30] – do opracowania włączano jedynie badania obserwacyjne z USA, co ogranicza reprezentatywność wyników dla innych krajów.

Ograniczenia przeglądów systematycznych bez meta-analiz dotyczących stopnia przestrzegania zaleceń przez pacjentów stosujących FDC vs FEC:

- Tsioufis i wsp. 2020 [22] – różnice w definiowaniu punktów końcowych związanych z przestrzeganiem zaleceń/wytrwałością w leczeniu utrudniały opisanie i interpretację wyników poszczególnych badań;
- Baumgartner i wsp. 2020 [23], Paoli i wsp. 2024 [29] – zidentyfikowane badania różniły się metodami oceny stopnia przestrzegania zaleceń, co utrudniało ich porównanie; do opracowania włączano badania porównujące FDC vs FEC u pacjentów z różnymi schorzeniami, finalnie najczęściej było to nadciśnienie tętnicze;
- Mukete i wsp. 2016 [24], Gottwald-Hostalek i wsp. 2023 [26] – przeglądy systematyczne z bardzo ograniczonym opisem metodyki; brak informacji na temat liczby włączonych badań;
- Hostalek-Gottwald i wsp. 2022 [27] – w przeglądzie skupiono się konkretnie na FDC zawierającym amlodypinę i bisoprolol, niemniej jednak uzyskane wyniki porównania względem politerapii odzwierciedlają ogólne tendencje związane z przestrzeganiem zaleceń i wynikami klinicznymi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosujących FDC vs FEC;
- Izeogu i wsp. 2020 [28] – do przeglądu włączono jedynie najnowsze badania, opublikowane w ciągu 3 lat poprzedzających przeszukanie baz danych.

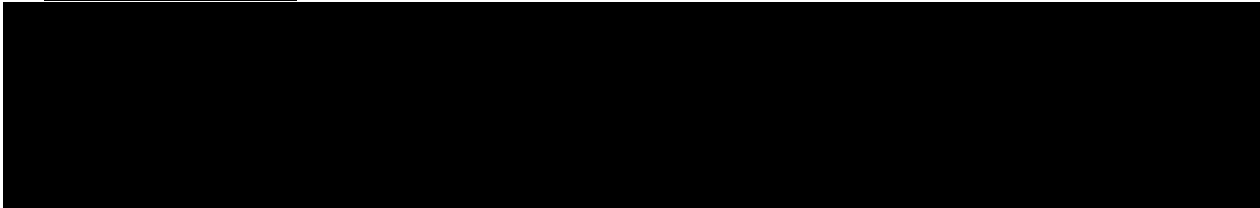
Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

13. WNIOSKI KOŃCOWE

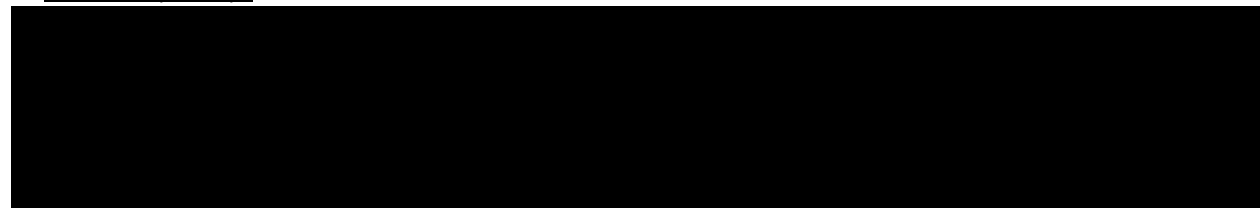
- I. Wnioskowaną interwencję stanowi produkt złożony Ramizek Plus®, zawierający w swoim składzie dwie substancje czynne o różnych mechanizmach działania: ramipryl, będący inhibitorem konwertazy angiotensyny i bisoprolol, należący do beta-blokerów.
Addytywne działanie tych dwóch substancji czynnych jest powszechnie uznane i znalazło odzwierciedlenie w praktyce klinicznej oraz wytycznych odnoszących się do leczenia nadciśnienia tętniczego u osób ze współistniejącymi chorobami serca. Wyniki meta-analizy badań obserwacyjnych wskazują, że terapia skojarzona ramiprylem i bisoprololu fumaranem, jest stosowana w Polsce i pozwala na uzyskanie docelowego ciśnienia krwi u relatywnie wysokiego odsetka pacjentów, przy jednocześnie dobrym profilu bezpieczeństwa.
- II. Produkty złożone, takie jak Ramizek Plus® opracowywane są w celu zmniejszenia liczby przyjmowanych tabletek w ciągu doby, a więc uproszczenia schematów podania leków i większej wygody dla pacjenta. Wyniki badania biorównoważności wskazują na równoważność produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprololu fumaran względem stosowania tych dwóch substancji w terapii skojarzonej, ale w postaci osobnych tabletek, w związku z czym efektywność kliniczna wnioskowanej interwencji tj. produktu złożonego ramipryl/bisoprolol będzie analogiczna jak przyjmowanie tych substancji czynnych w dwóch oddzielnych preparatach. Niemniej jednak efektywność praktyczna może być znacznie wyższa, ponieważ wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych wskazują, że stosowanie hipotensyjnych produktów złożonych w porównaniu do politerapii pozwala na uzyskanie wyższej wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*), przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. *adherence*), co przekłada się na poprawę wyników leczenia, w postaci lepszej kontroli ciśnienia krwi. Z kolei lepsza kontrola ciśnienia tętniczego wiąże się z potencjalnie niższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.
- III. Na podstawie powyższych danych można wnioskować, że stosowanie produktu złożonego, zawierającego ramipryl i bisoprololu fumaran, będzie wiązało się z lepszym przestrzeganiem zaleceń, w porównaniu ze stosowaniem tych dwóch leków w postaci osobnych tabletek i lepszymi efektami klinicznymi.
- IV. Zarówno ramipryl jak i bisoprololu fumaran są farmakoterapiami stosowanymi od wielu lat, a ich profil bezpieczeństwa jest korzystny i bardzo dobrze poznany.
- V. **Dostęp do refundowanego preparatu złożonego w Polsce zawierającego ramipryl i bisoprololu fumaran, będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, dotychczas leczonych tymi lekami w postaci osobnych tabletek.**

14. BIBLIOGRAFIA

Badanie biorównoważności



Badanie dla politerapii



Opisy pojedynczych przypadków (tylko politerapia)

- [4] Jallal H, Belabes S, Khatouri A. Uncommon post-infarction pseudoaneurysms: A case report. World Journal of Cardiology 2022 14:4 (260-265).
- [5] Marino G, Michielon A, Musumeci MB, Autore C. Takotsubo syndrome: Hyperthyroidism, pheochromocytoma, or both? A case report. European Heart Journal - Case Reports 2021 5:8 Article Number ytab270
- [6] Yusuf M, Susilo H. Diuretic resistance management in a patient with type i cardiorenal syndrome: A case report. Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology 2021 15:3 (3629-3635).
- [7] Fernandes RM i wsp. Giant Left Ventricular (Pseudo?) Aneurysm Complicating Anterior Myocardial Infarction. JACC: Case Reports 2021 3:2 (334-338).
- [8] Obeid A, Pucci M, Martin U, Hanif W. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with resistant hypertension: a case study. JRSM Open 2016 7:9.
- [9] O'Brien J, Kozuharov N, Chin SH, Hall M. Abolishment of high-risk left lateral accessory pathway by myocardial infarction: a blessing in disguise? A case report. European Heart Journal - Case Reports 2021 5:2 Article Number ytab050
- [10] Adipermana MB, Wibhuti IBR., Saraswati O, Sari NMAW. Ischemic stroke as a comorbidity in a patient with Stanford A aortic dissection: A case report. Romanian Journal of Neurology/ Revista Romana de Neurologie 2021 20:4 (527-531).
- [11] Fatimah VAN, Permana IS. A Curious Case from a Limited Facility--Persistent Elevation of ST Segment Weeks after an Episode of Late Onset Anterior STEMI: A New Episode, Sequel, or Spinoff? Indonesian Journal of Cardiology 2022 43 Supplement C (212-)
- [12] Hidayatullah S, Fatchurochman, Pramudyo M. Left Anterior Descending Artery Total Occlusion Manifesting as ST-Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI): A Case Report. Indonesian Journal of Cardiology 2022 43 Supplement A
- [13] Jordy L, Setiawan W. Heart Failure Accompanied By First-Diagnosed Atrial Fibrillation With Rapid Ventricular Response: Management In Limited-Resource Rural Area. Indonesian Journal of Cardiology 2021 42 Supplement C (33-)

Dodatkowe badanie z grupą kontrolną

- [14] Nikoghosyan K, Vatinian S, Hamazaspyan T. Effectiveness of ivabradine in combined therapy in hypertensive patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. European Heart Journal 2014 35 SUPPL. 1 (571-)
- [15] Nikoghosyan K, Hamazaspyan T. Efficacy of ivabradine in combined therapy in hypertensive patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. Journal of Hypertension 2015 33 SUPPL. 1 (e134-). https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2015/06001/pp_01_20__efficacy_of_ivabradine_in_combined.369.aspx

Meta-analiza od Zamawiającego

[16] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Przeglądy systematyczne lub analizy weryfikacyjne dotyczące porównania FDC vs FEC

- [17] Parati G, Kjeldsen S, Coca A i wsp. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692-705.
- [18] Weisser B, Predel HG, Gillessen A i wsp. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(2):157-164.
- [19] Kawalec P, Holko P, Gawin M i wsp. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2018;14(5):1125-1136.
- [20] Du LP, Cheng ZW, Zhang YX i wsp. The impact of fixed-dose combination versus free-equivalent combination therapies on adherence for hypertension: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(5):902-907.
- [21] Mallat SG, Tanios BY, Itani HS i wsp. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161285.
- [22] Tsioufis K, Kreutz R, Sykara G i wsp. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature. *J Hypertens*. 2020;38(6):1016-1028.
- [23] Baumgartner A, Drame K, Geutjens S, Airaksinen M. Does the polypill improve patient adherence compared to its individual formulations? A systematic review. *Pharmaceutics* 2020 12:2 Article Number 190.
- [24] Mukete BN, Ferdinand KC i wsp. Polypharmacy in Older Adults with Hypertension: A Comprehensive Review. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(1):10-8.
- [25] Carbajal HA, Salazar MR. Do antihypertensive drugs combinations in single-pill combination improve cardiovascular outcomes? *Medicina (B Aires)*. 2023;83(4):603-611.
- [26] Gottwald-Hostalek U, Sun N. Contribution of single-pill combinations in the management of hypertension: perspectives from China, Europe, and the USA. *Curr Med Res Opin*. 2023;39(3):331-340.
- [27] Hostalek-Gottwald U, Gaciong Z. A growing evidence base for the fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine to manage hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(7):1047-1053.
- [28] Izeogu C, Kalinowski J, Schoenthaler A. Strategies to Improve Adherence to Anti-Hypertensive Medications: A Narrative Review. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(12):105.
- [29] Paoli CJ, Linder J, Gurjar K i wsp. Effectiveness of Single-Tablet Combination Therapy in Improving Adherence and Persistence and the Relation to Clinical and Economic Outcomes. *Journal of Health Economics and Outcomes Research* 2024 11:1 (8-22)
- [30] Dean YE, Motawea KR, Shebl MA i wsp. Adherence to antihypertensives in the United States: A comparative meta-analysis of 23 million patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2024;26(4):303-313.
- [31] AWA dla Candezek Combi
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/105/AWA/105_AWA_OT.4350.16.2017_Candezek_18.10.2017.pdf
f oraz materiały do zlecenia 105/2017 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5093-105-2017-zlc>

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

EMA

- [32] ChPL Ramizek Plus

Wykluczone opracowania wtórne – przeszukanie ogólne

- [33] Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 5. Art. No.: CD012721. DOI: 10.1002/14651858.CD012721.pub3.
- [34] Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 4. Art. No.: CD001841. DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub3.
- [35] Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Puil L, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 6. Art. No.: CD000028. DOI: 10.1002/14651858.CD000028.pub3.
- [36] Musini VM, Gueyffier F, Puil L i wsp. Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD008276. DOI: 10.1002/14651858.CD008276.pub2.
- [37] Garrison SR, Kolber MR, Korownyk CS i wsp. Blood pressure targets for hypertension in older adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD011575. DOI: 10.1002/14651858.CD011575.pub2.
- [38] Chen YJ, Li LJ, Tang WL i wsp. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art. No.: CD008170. DOI: 10.1002/14651858.CD008170.pub3.
- [39] Taverny G, Mimouni Y, LeDigarcher A i wsp. Antihypertensive pharmacotherapy for prevention of sudden cardiac death in hypertensive individuals. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011745. DOI: 10.1002/14651858.CD011745.pub2.
- [40] Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MDI i wsp. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 7. Art. No.: CD007858. DOI: 10.1002/14651858.CD007858.pub2.
- [41] Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J i wsp. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD002003. DOI: 10.1002/14651858.CD002003.pub5.
- [42] Lane DA, Lip GYH. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 12. Art. No.: CD003075. DOI: 10.1002/14651858.CD003075.pub3.
- [43] Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D i wsp. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. Journal of Cardiac Failure 2022 28:5 (e1-e167).
- [44] Chen JMH, Heran BS, Perez MI, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-blockers as second-line therapy for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD007185. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007185.pub2>
- [45] Corina Mahu S, Hăncianu M, Agoroaei L i wsp. FIXED DOSE COMBINATIONS WITH SELECTIVE BETA-BLOCKERS: QUANTITATIVE DETERMINATION IN BIOLOGICAL FLUIDS. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2015;119(2):585-91.
- [46] Park J, Yang CW, Huan Y, Aggarwal S. Polypill and Combination Therapy: Blood Pressure and Cardiovascular Risk Reduction. Curr Cardiol Rep. 2023 Nov 22. doi: 10.1007/s11886-023-02000-7.
- [47] <https://urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-22-grudnia-2023-r-w-sprawie-posiedzenia-grupy-koordynacyjnej-cmdh-w>
- [48] <https://urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-2-sierpnia-2023-r-w-sprawie-posiedzenia-grupy-koordynacyjnej-cmdh-w>

Wykluczone badania pierwotne:

- [49] Fouassier D, Blanchard A, Fayol A i wsp. Sequential nephron blockade with combined diuretics improves diastolic function in patients with resistant hypertension. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2561-2571.
- [50] Fouassier D, Blanchard A, Bobrie G i wsp. Sequential nephron blockade with diuretics improves diastolic dysfunction in patients with resistant hypertension, a substudy the PHARES trial. European heart journal, **2019**, 40, 732.
- [51] Fouassier D, Blanchard A, Bobrie G i wsp. Sequential nephron blockade with diuretics improves diastolic dysfunction in patients with resistant hypertension. Fundamental & clinical pharmacology, **2019**, 33, 9.

- [52] Fouassier D, Blanchard A, Bobrie G i wsp. Sequential nephron blockade with diuretics improves diastolic dysfunction in patients with resistant hypertension: a substudy of the phares trial. *Journal of hypertension*, **2019**, 37, e5.
- [53] Bobrie G, Frank M, Azizi M i wsp. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens*. 2012;30(8):1656-64.
- [54] Beaussier H, Frank M, Coudore F i wsp. True antihypertensive efficacy of sequential nephron blockade in patients with resistant hypertension and confirmed medication adherence. *Archives of cardiovascular diseases supplements*, **2014**, 6, 53.
- [55] Beaussier H, Frank M, Bobrie G i wsp. Arterial and endothelial function assessment among patients with resistant hypertension treated with two different pharmacological intensification strategies. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2012 26 SUPPL.1 (27-).
- [56] Perdrix L, Frank M, Bobrie G i wsp. Effect of a treatment strategy based on aldosterone blockade vs. a strategy based on combined renin angiotensin system blockade on left ventricular mass (LVM) in patients with resistant hypertension. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2012 26 SUPPL.1 (17-18)
- [57] Beaussier H, Boutouyrie P, Bobrie G i wsp. True antihypertensive efficacy of sequential nephron blockade in patients with resistant hypertension and confirmed medication adherence. *Journal of hypertension*, **2015**, 33(12), 2526-2533.
- [58] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00224549>
- [59] Černý O, Roubíček T, Kupec J, Polášek R. Cardioembolic stroke as consequence of myocardial infarction: Case report and concise review. *Cor et Vasa* 2019 61:3 (E309-E313).
- [60] Gala AB, Cox A, Pope M, Betts T. Game changer? A sporting indication to implant a left atrial appendage closure device in a rugby player with atrial fibrillation: a case report. *European Heart Journal - Case Reports*, Volume 4, Issue 1, February 2020, Pages 1–5, <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytz242>
- [61] Tassone B, Chiara Pelle M, Cristaudo D i wsp. A patient with two rare side effects to statin therapy. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2019 20:12 Supplement 1 (110S-)
- [62] Tassone B, Chiara Pelle M, Cristaudo D i wsp. A patient with two rare side effects to statins therapy. *European Heart Journal*, Supplement 2019 21: SUPPL J (J166-J167).
- [63] Molloy K, Hellen R, Nestor L i wsp. Resolution of annular elastolytic giant cell granuloma with the glucagon-like peptide-1 agonist liraglutide. *British Journal of Dermatology* 2017 177 Supplement 1 (29-30).
- [64] Mounier-Véhier C, Clerson P, Laude D i wsp. [Assessment of acute blood pressure variability during a stress test]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2002;51(2):69-75.
- [65] Elkohen M, Clerson P, Mounier-Véhier C, i wsp. [Effects of bisoprolol and ramipril on short-term variability of systolic blood pressure during mental stress test: spectrum analysis]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1995;88(8):1075-80.
- [66] De Simone V, Guarise P, Zanotto G, Morando G. Reduction in pulmonary artery pressures with use of sacubitril/valsartan. *Journal of Cardiology Cases* 2019 20:5 (187-190).
- [67] Connelly PJ, Osmanska J, Lee MM i wsp. A case report of myocardial infarction in a young transgender man with testosterone therapy: raising awareness on healthcare issues in the transgender community and a call for further research. *Eur Heart J Case Rep*. 2023; 7(12): yta562.
- [68] Demikhov O, Demikhova N, Zakharchenko M, Bumeister L. Dynamic of Endothelial Dysfunction Factors During Treatment in Renal Hypertensive Patients. *Atherosclerosis* 2019 287 (e260-).
- [69] Fendrikova A, Skibitsky V. Effectiveness of fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *Journal of Hypertension* 2015 33 SUPPL. 1 (e322-).
- [70] Witte KK, Drozd M, Walker AMN i wsp. Mortality Reduction Associated With β -Adrenoceptor Inhibition in Chronic Heart Failure Is Greater in Patients with Diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(1):136-142.
- [71] Menichelli D, Poli D, Antonucci E i wsp. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and mortality risk in elderly patients with atrial fibrillation. Insights from the nationwide START registry. *Eur J Intern Med*. 2024;119:84-92.
- [72] Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrøm CT i wsp. Antihypertensive Drugs and Risk of Depression: A Nationwide Population-Based Study. *Hypertension*. 2020;76(4):1263-1279.
- [73] de la Sierra A, Armario P, Oliveras A i wsp. Antihypertensive drug use in resistant and nonresistant hypertension and in controlled and uncontrolled resistant hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(7):1563-1570.

- [74] Stimac D, Polić-Vizintin M, Skes M i wsp. Utilization of cardiovascular drugs in Zagreb 2001-2005. *Acta Cardiol.* 2010;65(2):193-201.
- [75] Sharma N, Khatib R, Elamin N i wsp. Optimal dosing of angiotensin-converting enzyme inhibitors and β -blockers for acute coronary syndrome: up-titration remains a challenge. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23(4):203-206.
- [76] Gomova IS, Stryuk RI, Brytkova YV, Tatarinova OV. Endothelium as a target organ of therapeutic effect in women with arterial hypertension with estrogen deficiency. *European Heart Journal* 2016 37 Supplement 1 (265-266)
- [77] Jex N, Chowdhary A, Thirunavukarasu S, Levelt E. A case report of refractory angina in a patient with diabetes and apical hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal - Case Reports* 2022 6:8 Article Number ytac347
- [78] Chang HY, Wang CC, Wu YW i wsp. One-year outcomes of acute decompensated systolic heart failure in Taiwan: Lessons from TSOC-HFrEF registry. *Acta Cardiologica Sinica* 2017 33:2 (127-138).
- [79] Azizi M, Pereira H, Hamdidouche I i wsp. Adherence to Antihypertensive Treatment and the Blood Pressure-Lowering Effects of Renal Denervation in the Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Trial. *Circulation* 2016 Sep 20;134(12):847-57.
- [80] Azizi M, Sapoval M, Gosse P i wsp. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9981):1957-65.
- [81] Julaeha, Fudjiati E, Eff ARY. Assessment of Drug Therapy Problems among Type 2 Diabetes Patients with Hypertension Comorbidity in Indonesia. *Borneo Journal of Pharmacy* 2020 3:3 (190-198).
- [82] Tyas FNI, Ernandi E, Ariesta I, Gilang Sukma M. NSTEMI Very High Risk, Functional Killip III, Etiology of CHD, and Acute on DKD caused by DM Non-Obese Type II in A 74 years old Man with Metabolic Acidosis Uncompensated, Emergency HT, and Normochromic Normocytic Anemia Case Report. *American Heart Journal* 2020 229 (170-171)
- [83] Pfeiffer O, Degner D, Franz M. Severe nightly hypotension with combination of antihypertensive medication and prothipendyl. *Psychopharmakotherapie* 2010 17:3 (151-154)
- [84] Černý O, Roubíček T, Kupec J, Polášek R. Cardioembolic stroke as consequence of myocardial infarction: Case report and concise review. *Cor et Vasa* 2019 61:3 (E309-E313)
- [85] Calabria S, Piccinni C, Ronconi G i wsp. [Chronic use of the unfixed combination of ACE-inhibitors and beta-blockers in Italy from 2013 to 2019 through the healthcare administrative data] . *Recenti Prog Med.* 2021;112(10):678-686.
- [86] Azizi M , Perdrix L, Bobrie G i wsp. Greater efficacy of aldosterone blockade and diuretic reinforcement vs. dual renin-angiotensin blockade for left ventricular mass regression in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* . 2014 Oct;32(10):2038-44; discussion 2044.
- [87] Wilke T, Weisser B, Predel HG i wsp. Effects of Single Pill Combinations Compared to Identical Multi Pill Therapy on Outcomes in Hypertension, Dyslipidemia and Secondary Cardiovascular Prevention: The START-Study. *Integrated Blood Pressure Control* 2022 15 (11-21).
- [88] Singh R, Hans P, Era N i wsp. Utilization pattern of antihypertensive drugs among chronic kidney disease patients in a tertiary care hospital. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology* 2022 12:11 (1925-1928).
- [89] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000239-34/AT>
- [90] Sus J, Huguet J, Bosak J i wsp. 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.
- [91] Wicaksono SA, Sudrajat M, Mochamad i wsp. Management in mitral valve replacement with pulmonary hypertension and thyroid storm: A case report. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 2021 15:7 (1982-1986).
- [92] Saputri VL, Yogibuana V. Isolated rheumatic tricuspid valve regurgitation: it is only rare not just a myth: rare case report. *Egypt Heart J.* 2024 May 7;76(1):56.
- [93] Rubin S, Lacraz A, Galantine V, Gosse P. Malignant hypertension and interferon-beta: a case report. *J Hum Hypertens.* 2014 May;28(5):340-1.
- [94] Dussouil AS, Gaudy-Marqueste C, Tasei AM, Monestier S, Mallet S, Grob JJ, Richard MA. Télangiectasies au cours d'un traitement par amlodipine [Telangiectasia during amlodipine therapy]. *Ann Dermatol Veneréol.* 2013 Mar;140(3):202-5.
- [95] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02832973>

- [96] Yugar-Toledo JC, Minari TP i wsp. Effects of different antihypertensive drug classes on central and ambulatory blood pressure in resistant hypertension: A randomized clinical trial. Br J Clin Pharmacol. 2025 Aug 26.
- [97] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01829880>
- [98] Chopey I., Chubirko K., Ihnatko Y., Griadil T., Hechko M. ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN COMBINATION WITH CORONARY HEART DISEASE WITH STABLE ANGINA PECTORIS AFTER TREATMENT WITH USING COMPLEX THERAPY. United European Gastroenterology Journal 2025 13 Supplement_8 (1314-1315)
- [99] Putra CL, Perdana MG, Hanif F i wsp. Wide Complex Tachycardia in Acute Coronary Syndrome: Is It True Ventricular Tachycardia? A Challenging Case in Daily Practice. Indonesian Journal of Cardiology 2023 44 Supplement B (35-)
- [100] Simona G., Valerio G., Marco B. Cancer Therapy-Related Moderate and Reversible Cardiac Dysfunction: A Case Report. Journal of Cardiovascular Echography 2024 34 Supplement 1 (S41-S42)
- [101] Saputri V.L., Yogibuana V. Isolated rheumatic tricuspid valve regurgitation: it is only rare not just a myth: rare case report. Egyptian Heart Journal 2024 76:1 Article Number 56
- [102] Kurniawati V.R., Aisyah E.N. Enhancing Optimal Prevention of Recurrent Ventricular Tachycardia in Suboptimal Setting. Indonesian Journal of Cardiology 2022 43 Supplement C (107-108)

Opracowania wykluczone z przeszukania dla adherence/compliance

- [103] Burnier M. The role of adherence in patients with chronic diseases. Eur J Intern Med. 2024 Jan; 119:1-5.
- [104] Coca A, Castellano JM, Camafort M, Fuster V. Polypill in cardiovascular disease prevention: recent advances. Pol Arch Intern Med. 2023;133(3):16460.
- [105] Sarfo FS, Nichols M, Abrafi Opare-Addo P, Ovbiagele B. Polypill Programs to Prevent Stroke and Cut Costs in Low Income Countries: Moving from Clinical Efficacy to Pragmatic Implementation. Stroke. 2023;54(2):407-414.
- [106] Syed YY. Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Hypertension: A Profile of Its Use. Am J Cardiovasc Drugs. 2022;22(2):219-230.
- [107] Poulter NR, Borghi C, Parati G i wsp. Medication adherence in hypertension. J Hypertens. 2020;38(4):579-587.
- [108] Leggio M, Fusco A, Loreti C i wsp. Fixed and Low-Dose Combinations of Blood Pressure-Lowering Agents: For the Many or the Few? Drugs. 2019;79(17):1831-1837.
- [109] González-Gómez S, Meléndez-Gomez MA, López-Jaramillo P. Fixed-dose combination therapy to improve hypertension treatment and control in Latin America. Arch Cardiol Mex. 2018;88(2):129-135.
- [110] Lafeber M, Spiering W, Visseren FLJ, Grobbee DE. Multifactorial Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Hypertension: The Cardiovascular Polypill. Curr Hypertens Rep. 2016;18(5):40.
- [111] Epstein BJ, Shah NK, Borja-Hart NL i wsp. Management of hypertension with fixed-dose triple-combination treatments. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2013;7(5):246-59.
- [112] Sukonthasarn A, Chia YC, Wang JG i wsp. The feasibility of polypill for cardiovascular disease prevention in Asian Population. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021;23(3):545-555.
- [113] A J, Derington CG, Luong T i wsp. Fixed-Dose Combination Medications for Treating Hypertension: A Review of Effectiveness, Safety, and Challenges. Curr Hypertens Rep. 2020;22(11):95.
- [114] Renna N, Piskorz D, Stisman D i wsp. Position statement on use of pharmacological combinations in a single pill for treatment of hypertension by Argentine Federation of Cardiology (FAC) and Argentine Society of Hypertension (SAHA). J Hum Hypertens. 2023;37(6):438-448.
- [115] Ruilope LM, Schumacher H. Telmisartan 80 mg/hydrochlorothiazide 25 mg single-pill combination in the treatment of hypertension. Expert Opin Pharmacother. 2012;13(16):2417-25.
- [116] Bertrand ME, Vlachopoulos C, Mourad JJ i wsp. Triple Combination Therapy for Global Cardiovascular Risk: Atorvastatin, Perindopril, and Amlodipine. Am J Cardiovasc Drugs . 2016;16(4):241-253.
- [117] Abushouk AI, Sayed A, Munir M i wsp. Fixed-Dose Combination (Polypill) for Cardiovascular Disease Prevention: A Meta-Analysis. Am J Prev Med. 2022;63(3):440-449.

- [118] Sander GE, Giles TD. Nebivolol and valsartan as a fixed-dose combination for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(5):763-70.
- [119] Elliott WJ, Bistrika EA. Perindopril arginine and amlodipine besylate for hypertension: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(2):207-216.
- [120] O'Hagan ET, McIntyre D, Nguyen T, Chow CK. Hypertension therapy using fixed dose polypills that contain at least three medications. *Heart*. 2023;109(17):1273-1280.
- [121] Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407.
- [122] Sherrill B, Halpern M, Khan S i wsp. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: A meta-analysis of health care costs and adherence. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)* 2011, 13, 898-909.
- [123] Elnaem MH, Irwan NA, Abubakar U i wsp. Impact of medication regimen simplification on medication adherence and clinical outcomes in patients with long-term medical conditions. *Patient Preference and Adherence* 2020 14 (2135-2145)
- [124] Habboush S, Sofy AA, Taher Masoud A i wsp. Efficacy of Single-Pill, Triple Antihypertensive Therapy in Patients with Uncontrolled Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(3):245-252.
- [125] Elley CR, Gupta AK, Webster R i wsp. The efficacy and tolerability of 'polypills': meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2012;7(12):e52145.
- [126] Salam A, Huffman MD, Kanukula R i wsp. Two-drug fixed-dose combinations of blood pressure-lowering drugs as WHO essential medicines: An overview of efficacy, safety, and cost. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(10):1769-1779.
- [127] Selak V, Webster R, Stepien S i wsp. Reaching cardiovascular prevention guideline targets with a polypill-based approach: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart*. 2019;105(1):42-48.
- [128] Bahiru E, de Cates AN, Rb Farr M I wsp. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD009868.
- [129] de Cates AN, Farr MRB, Wright N i wsp. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4(4):CD009868.
- [130] Barrios V, Escobar C. Azilsartan medoxomil in the treatment of hypertension: the definitive angiotensin receptor blocker? *Expert Opin Pharmacother* . 2013;14(16):2249-61.
- [131] Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T i wsp. Interventions for enhancing medication adherence. Version published: 20 November 2014 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub4>
- [132] Kwon A, Kim GH. Single-pill Combination Therapy of Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone for Treatment of Hypertension: A Systematic Review. *Clin Ther*. 2020;42(7):1390-1403.
- [133] Charan J, Goyal JP, Saxena D. Effect of Polypill on cardiovascular parameters: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Disease Research* 2013 4:2 (92-97).
- [134] Xie M, Tang T, Liang H. Efficacy of single-pill combination in uncontrolled essential hypertension: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2023; 46:886-898.
- [135] Rosas-Peralta M, Mancia G, Camafort M i wsp. Single pill combination therapy for hypertension: New evidence and new challenges: Combination Therapy for Hypertension. *Trends Cardiovasc Med*. 2025 Nov;35(8):497-503.
- [136] Almahmeed W, Alabadla Z, Al Awadi F i wsp. Improving Therapeutic Adherence and Reducing Therapeutic Inertia in the Management of People with Cardiometabolic Diseases: A Call-to-Action from the Middle East. *Adv Ther*. 2025 Mar;42(3):1340-1359.
- [137] Rahman ARA, Magno JDA, Cai J i wsp. Management of Hypertension in the Asia-Pacific Region: A Structured Review. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2024 Mar;24(2):141-170.
- [138] Agarwal A, Mehta PM, Jacobson T i wsp. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Med*. 2024 Apr;30(4):1199-1209.
- [139] Herenda V, Jusufović S, Musanović A. Fixed-dose combination antihypertensives in patients with chronic kidney disease: A systematic literature review. *Med Glas (Zenica)*. 2025 Aug 25;22(2):235-240.

Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [140] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
- [141] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org
- [142] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Wiley 2011
- [143] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzglednione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html](https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzglednione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html) (luty 2024)
- [144] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-> (grudzień 2025)
- [145] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (grudzień 2025)
- [146] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.
- [147] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ramizek Plus®, opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [148] Rycombel A, Lomper K, Uchmanowicz I. Adherence i compliance w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze, 2014, tom 18, nr 3.
- [149] AOTMiT. AWA. OT.4230.7.2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Ylpio (telmisartan + indapamid) we wskazaniu: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/083/AWA/83_AWA_OT.4230.7.2022_Ylpio_BIP_REOPTR.pdf (grudzień 2025)
- [150] Januszewicz A, Prejbisz A, Dobrowolski P i wsp. Nadciśnienie tętnicze [w:] Interna Szczeklika 2021. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021: 449-464.
- [151] Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019, tom 5, nr 1: 1-86.
- [152] Gaciong Z, Lewandowski J, Siński M i wsp. Jak rozpoznać wtórne postacie nadciśnienia tętniczego? Forum Medycyny Rodzinnej 2008;2(5): 341-348.
- [153] Kośmicki M. Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Przew Lek 2001, 4, 1, 42-5.
- [154] Prejbisz A, Jankowski P. Wartości docelowe ciśnienia tętniczego u osób z chorobą wieńcową — spojrzenie po badaniu SPRINT. Kardiologia Inwazyjna 2016;11(4):63-67.
- [155] Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). Zeszyty edukacyjne. Kardiologia Polska 2020; 1: 10-87.
- [156] Grzela E. Przewlekłe zespoły wieńcowe - jak może je rozpoznać i leczyć lekarz rodzinny <https://pulsmedycyny.pl/przewlekłe-zespoły-wieńcowe-jak-może-je-rozpoznać-i-leczyć-lekarz-rodzinny-1131422>.
- [157] World Health Organization. Global report on hypertension. The race against a silent killer. World Health Organization 2023.
- [158] Statystyki NFZ <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund> (grudzień 2025)

- [159] Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Choroba niedokrwienna serca. Warszawa, kwiecień 2020.
- [160] AOTMiT. Wybrane produkty złożone we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/RPT/OT.422.1.28.2023_off_nadcisnienie_raport_BIP_2318_REOPTR.pdf
- [161] NFZ o zdrowiu. Nadciśnienie tętnicze <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowedane/raporty/nfz-o-zdrowiu-nadcisnienie-tetnicze> (grudzień 2025)
- [162] Ramizek Plus – model dołączony do analiz ekonomicznych dla rozpatrywanej populacji.
- [163] Williams B, Mancia G, Spiering W i wsp. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018, European Heart Journal, Volume 39, Issue 33: 3021–3104.
- [164] Ettehad D, Emdin CA, Kiran A i wsp. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387: 957–967.
- [165] Szymański FM. Stosowanie skojarzenia beta-adrenolityku i inhibitora konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego — spojrzenie kardiologa. Kardiologia Polska 2017; 75, supl. II: 19–26.
- [166] Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019) Zeszyty edukacyjne. kardiologia Polska 1/2020. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/407/5556137?login=true>
- [167] Prejbisz A. Stosowanie skojarzenia beta-adrenolityku i inhibitora konwertazy angiotensyny w terapii nadciśnienia tętniczego — spojrzenie hipertensjologa. Kardiologia Polska 2017; 75, supl. II: 13–18.
- [168] Januszewicz A. Komentarz do artykułu: „Stosowanie skojarzenia beta-adrenolityku i inhibitora konwertazy angiotensyny w terapii nadciśnienia tętniczego — spojrzenie hipertensjologa”. Kardiologia Polska 2017; 75, supl. II: 27–29,
- [169] AWA dla produktu Sobycombi https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/013/AWA/013_AWA_OT_4350_6_%20Sobycombi_2015.03.30.pdf
- [170] AOTMiT. AWA. OT.4350.16.2017. Wniosek o objęcie refundacją leku Candezek Combi (kandesartan + amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/105/AWA/105_AWA_OT.4350.16.2017_Candezek_18.10.2017.pdf
- [171] EMA Guideline https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en.pdf
- [172] Tykarski A, Widecka K, Narkiewicz K wsp. Single-pill combinations (SPCs) and treatment of arterial hypertension in Poland. Expert consensus statement of the Polish Society of Hypertension and Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce. Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Kardiologia Polska 2017; 75, 12: 1357–1367.
- [173] Czech M, Boguslawski S, Smaga A, Filipiak KJ. Use of single pill combinations in the treatment of arterial hypertension in Poland: The current practice and guidelines, the impact on reimbursement spending and patient co-payment. Cardiology Journal 2022, 29, 3, 405–412.
- [174] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2018 z dnia 18 czerwca 2018 rok w sprawie oceny leków Valarox (valsartanum rosuvastatinum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/058/SRP/U_23_202_180618_stanowisko_62_VALAROX.pdf
- [175] Rekomendacja nr 61/2018 z dnia 19 czerwca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 10 mg, 30 tabl; Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 20 mg, 30 tabl; Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 10 mg, 30 tabl; Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane,

- 160 mg + 20 mg, 30 tabl., we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/058/REK/RP_61_2018_Valarox.pdf
- [176] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2018 z dnia 29 października 2018 roku w sprawie oceny leku Dipperam (amlodipinum + valsartanum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/169/SRP/U_40_398_181029_stanowisko_105_DIPPERAM_w_ref.pdf
- [177] Rekomendacja nr 103/2018 z dnia 31 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dipperam (amlodypinum + valsartanum) we wskazaniu: leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego, u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/169/REK/RP_103_2018_Dipperam_MKP.pdf
- [178] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2023 z dnia 11 września 2023 roku w sprawie oceny leku Entresto (sakubitril + walsartan) we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/062/SRP/U_36_258_11092023_s_101_Entresto_w%20ref_zacz.pdf
- [179] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2020 z dnia 9 marca 2020 roku w sprawie oceny leku Valtricom (amlodipinum + valsartanum + hydrochlorothiazidum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/005/SRP/u_10_75_200309_s_21_valtricom_amlodipinum_valsaltanum_hydrochlorothiazidum_w_ref_zacz.pdf
- [180] Rekomendacja nr 21/2020 z dnia 11 lutego 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/005/REK/rp_21_2020_valtricom_mkp_zaczerniona.pdf
- [181] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Ylpio (telmisartanum + indapamidum) we wskazaniu: w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/083/SRP/U_47_300_28112022_s_109_Ylpio_telmisartanum_indapamidum_art_35.pdf
- [182] Rekomendacja nr 116/2022 z dnia 1 grudnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ylpio (telmisartan + indapamid) we wskazaniu: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/083/REK/RP%20116_2022%20Ylpio%20BIP.pdf
- [183] <https://www.medonet.pl/leki,wazne-zmiany-dla-pacjentow-z-nadcisnieniem--od-1-lipca-nowe-zasady-refundacji-lekow,artykul,95011924.html>
- [184] Atkins ER, Chow CK. Low-Dose Combination Therapy for Initial Treatment of Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2020;22(9):65.
- [185] Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med. 2009;122(3):290-300.
[https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(08\)00992-3/abstract](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(08)00992-3/abstract)
- [186] Szymański FM. 10 powodów, dla których warto wybierać preparat złożony zawierający perindopril, indapamid i amlodipinę w jednej tabletkie. Folia Cardiologica, 2015, tom 10, nr 2, 106–113.
- [187] EMA Guideline https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en.pdf

- [188] Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego/Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym w Polsce w 2024 – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/ Polskiego Towarzystwa kardiologicznego, tom 10, nr 3-4, strony: 53–111. https://journals.viamedica.pl/nadcisnienie_tetnicze_w_praktyce/article/view/103769/81068. Artykuł jest tłumaczeniem pracy: A. Prejbisz i wsp. Guidelines for the management of hypertension in Poland 2024 — the position of the Polish Society of Hypertension/Polish Cardiac Society Experts. Arterial Hypertension 2024; 28; DOI: 10.5603/ah.103916.
- [189] McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, i wsp. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. EurHeart J. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018. Przetłumaczone przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne: Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w podwyższonym ciśnieniu tętniczym i nadciśnieniu tętniczym. ZESZYTY EDUKACYJNE. KARDIOLOGIA POLSKA 2024, 2-3, 87-191.

15. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia opracowań wtórnych i badań pierwotnych do analizy klinicznej.....	21
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia opracowań wtórnych do analizy klinicznej, dotyczących stopnia przestrzegania zaleceń/wytrwałości w leczeniu.	22
Tabela 3. Zestawienie refundowanych w Polsce produktów leczniczych jednoskładnikowych, zawierających ramipryl lub bisoprolol , w leczeniu nadciśnienia tętniczego (stan na grudzień 2025) [144].	35
Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne] dotyczących interwencji wnioskowanej (produktu złożonego: ramipryl/bisoprololu fumaran) oraz komparatora (ramipryl i bisoprololu fumaran podawane w postaci oddzielnych tabletek) w terapii dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub nadciśnieniem tętniczym i przewlekłym zespołem wieńcowym.....	43

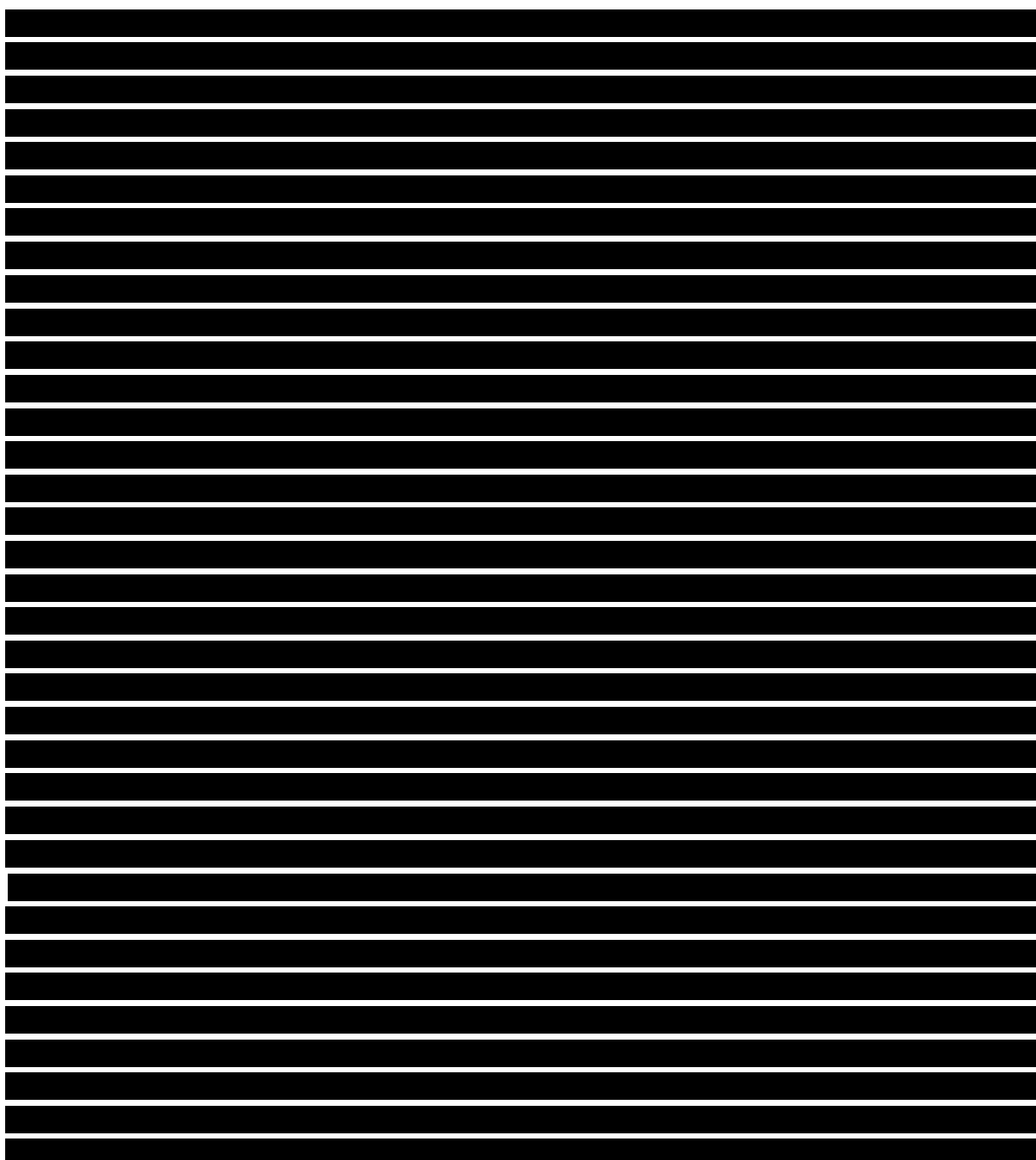


Tabela 28. Metodyka przeglądu systematycznego Parati i wsp. 2021 [17].	73
Tabela 29. Kluczowe informacje o badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Parati i wsp. 2021 [17].	74
Tabela 30. Wyniki meta-analizy dla zmiany ciśnienia krwi z przeglądu systematycznego Parati i wsp. 2021 [17].	77
Tabela 31. Metodyka przeglądu systematycznego Weisser i wsp. 2020 [18].	79
Tabela 32. Kluczowe informacje o badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Weisser i wsp. 2020 [18].	80
Tabela 33. Wyniki meta-analizy dla wytrwałości w leczeniu dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Weisser i wsp. 2020 [18].	80
Tabela 34. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do wskaźnika posiadania leku (MPR) dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Weisser i wsp. 2020 [18].	81
Tabela 35. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do odsetka dni objętych leczeniem (PDC) dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Weisser i wsp. 2020 [18].	81
Tabela 36. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do odbywania wizyt ambulatoryjnych/hospitalizacji, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Weisser i wsp. 2020 [18].	82
Tabela 37. Metodyka przeglądu systematycznego Kawalec i wsp. 2018 [19].	83
Tabela 38. Kluczowe informacje o badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Kawalec i wsp. 2018 [19].	83
Tabela 39. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do stopnia przestrzegania zaleceń, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Kawalec i wsp. 2018 [19].	85
Tabela 40. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do stopnia przestrzegania zaleceń, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Kawalec i wsp. 2018 [19].	85
Tabela 41. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do wytrwałości w leczeniu, wyrażonej jako odsetek pacjentów kontynuujących leczenie, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Kawalec i wsp. 2018 [19].	86
Tabela 42. Wyniki analizy w odniesieniu do wytrwałości w leczeniu, wyrażonego jako średni czas trwania leczenia, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Kawalec i wsp. 2018 [19].	86
Tabela 43. Metodyka przeglądu systematycznego Du i wsp. 2018 [20].	87
Tabela 44. Kluczowe informacje o badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Du i wsp. 2018 [20].	88
Tabela 45. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do stopnia przestrzegania zaleceń, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Du i wsp. 2018 [20].	89
Tabela 46. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do wytrwałości w leczeniu, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Du i wsp. 2018 [20].	89
Tabela 47. Metodyka przeglądu systematycznego Mallat i wsp. 2016 [21].	90
Tabela 48. Kluczowe informacje o badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Mallat i wsp. 2016 [21].	90
Tabela 49. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do średniego skurczowego ciśnienia krwi, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Mallat i wsp. 2016 [21].	91
Tabela 50. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Mallat i wsp. 2016 [21].	92
Tabela 51. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania docelowego ciśnienia krwi, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Mallat i wsp. 2016 [21].	92
Tabela 52. Metodyka przeglądu systematycznego Dean i wsp. 2024 [30].	93

Tabela 53. Kluczowe informacje o badaniach włączonych do meta-analizy z zakresu porównania FDC vs FEC w przeglądzie systematycznym Dean i wsp. 2024 [30].	94
Tabela 54. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do przestrzegania zaleceń, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego Dean i wsp. 2024 [30].	94
Tabela 55. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do punktów końcowych związanych z przestrzeganiem zaleceń, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego, którego wyniki opisano w analizie weryfikacyjnej 105/2017 [31].	97
Tabela 56. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do punktów końcowych związanych ze zmianą ciśnienia krwi, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego, którego wyniki opisano w analizie weryfikacyjnej 105/2017 [31].	98
Tabela 57. Wyniki meta-analizy w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych, dla porównania FDC vs FEC z przeglądu systematycznego, którego wyniki opisano w analizie weryfikacyjnej 105/2017 [31].	99
Tabela 58. Omówienie wyników ze zidentyfikowanych opisów przypadków, dotyczących pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobami serca/cukrzycą stosujących terapię skojarzoną ramiprylem i bisoprololem.	100
Tabela 56. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprololu fumaran oraz komparatora (ramiprylu i bisoprololu fumaranu podawanych w terapii skojarzonej, w postaci osobnych tabletek).	136
Tabela 57. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprololu fumaran (data ostatniego wyszukiwania: 3-4.12.2025 roku).	137
Tabela 58. Strategia i wyniki wyszukiwania badań/opracowań wtórnych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących oceny zależności między stosowaniem preparatów złożonych (FDC) stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego, a stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych, jak i jego wpływu na wyniki terapii (data ostatniego wyszukiwania: 4.12.2025 roku).	138
Tabela 60. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprolol (data ostatniego wyszukiwania: 3-4.12.2025 roku).	140
Tabela 61. Wyniki wyszukiwania analiz weryfikacyjnych dla hipotensyjnych produktów złożonych dwuskładnikowych, w których przeprowadzono meta-analizę danych dotyczących stopnia przestrzegania zaleceń/wytrwałości w leczeniu, względem stosowania politerapii [leków w osobnych tabletkach] (data ostatniego wyszukiwania: 4.12.2025 roku).	141
Tabela 62. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji w oparciu o pełne teksty.	145
Tabela 63. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących oceny biorównoważności, a także skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprolol lub terapii skojarzonej opartej na podawaniu ramiprylu i bisoprololu w odrębnych tabletkach.	149
Tabela 64. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie RAM-BIS-NT [3].	157
Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa opisów przypadków.	158
Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Nikoghosyan i wsp. 2014/2015 [11]-[12].	158
Tabela 72. Badacze, kryteria włączenia i wyłączenia z badań z zarejestrowanymi dawkami leków przeciwnadciśnieniowych [13].	159
Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badań z rejestrowanymi dawkami leków przeciwnadciśnieniowych [13].	160
Tabela 74. Badacze, kryteria włączenia i wyłączenia z badań bez zarejestrowanych dawek leków przeciwnadciśnieniowych [13].	162
Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badań, w których nie zarejestrowano dawek stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych [13].	162
Tabela 76. Stosowanie bisoprololu i ramiprylu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w badaniach bez zarejestrowanych dawek leków [13].	164
Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania PolSenior1 [13].	165

Tabela 78. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających porównanie stopnia przestrzegania zaleceń i efektów terapii pomiędzy pacjentami z nadciśnieniem tętniczym stosującymi produkty złożone (FDC) w porównaniu do politerapii (FEC).....	167
Tabela 79. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem bisoprololu i ramiprylu [31]....	175
Tabela 83. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania biorównoważności [1]-[2].....	192
Tabela 85. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	193
Tabela 87. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 część I.	195
Tabela 88. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 część II.....	201
Tabela 89. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 część III.....	208
Tabela 90. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.....	215
Tabela 91. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	215
Tabela 92. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [127].....	216
Tabela 93. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	217
Tabela 94. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	218
Tabela 95. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	218
Tabela 96. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.	219
Tabela 97. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	220

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprolol (lub badań dotyczących politerapii obydwojema lekami) w leczeniu pacjentów nadciśnieniem tętniczym i/lub nadciśnieniem tętniczym i przewlekłym zespołem wieńcowym.....	142
Schemat 2. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących stopnia przestrzegania zaleceń/wytrwałości w leczeniu, wyników terapii dla porównania FDC vs FEC, w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.....	144

16. ANEKS

16.1. PRZEGŁĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ramizek Plus® (preparat złożony zawierający ramipryl i bisoprololu fumaran, kapsułki twarde, 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym (u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacji) i (lub) przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory u pacjentów dorosłych odpowiednio kontrolowanych za pomocą ramiprylu i bisoprololu podawanych jednocześnie w tej samej dawce.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [140] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby [REDACTED] a ostateczna strategia została stworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [REDACTED]). Stopień zgodności między analizami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3-4 grudnia 2025 roku.

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, oraz *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań wtórnych) szukano także w innych, niż wyżej wymienione, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w listach bibliograficznych odnalezionych opracowań.

16.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych

(przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W czasie przeszukiwania ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej (technologia opcjonalna zawiera takie same substancje czynne jak analizowana interwencja).

Tabela 59. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprololu fumaran oraz komparatora (ramiprylu i bisoprololu fumaranu podawanych w terapii skojarzonej, w postaci osobnych tabletek).

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Hypertension OR High Blood Pressure OR High Blood Pressures OR higher blood pressure OR hypertensive disease</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (produkt złożony: ramipryl/bisoprololu fumaran) / komparator (technologia opcjonalna) – ramipryl i bisoprololu fumaran stosowane w postaci osobnych tabletek	<i>Słowa kluczowe dotyczące substancji czynnych takie same dla interwencji wnioskowanej i komparatora: ((ramipril OR Vesdil OR triatec OR Altace OR Zabien OR Ramace OR Tritace OR Acovil OR altace OR Delix OR Carasel OR cardace OR corpril OR hypren OR lostapres OR pramace OR ramilich OR unipril OR vivace OR HOE-498 OR HOE 498 OR HOE498) AND (bisoprolol OR bisoprolol fumarate OR CL-297939 OR CL 297939 OR CL297939 OR Concor OR EMD-33512 OR EMD 33512 OR EMD33512 OR biso 5 OR bisoabz OR bisobel OR bisobela OR bisobeta OR bisobloc OR bisoblock OR bisocard OR bisoce OR bisocor OR bisogamma OR bisohexal OR bisolich OR bisolol OR bisomerck OR bisop OR bisopine OR bisopromerck OR bisor OR bisoratio OR bisostad OR bisotens OR cardensiel OR cardicor OR cardilac OR cardiocor OR conaret OR concor OR concore OR congescor OR corbis OR corectin OR corentel OR coronal OR coviagal OR detensiel OR emconcor OR emcor OR emcordeco OR euradal OR fondril OR isoten OR jutabis OR libracor OR lybrol OR maintate OR monocor OR rivacor OR rivocor OR sequacor OR sobyc OR sobycor OR soprol OR theracor OR tyrez OR zebeta OR zonsilac)) OR (Ramizek plus OR Acebis OR (Piramil AND Biso))</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka – opracowania wtórne i badania pierwotne	<i>Z uwagi na relatywnie niewielką liczbę wyników wyszukiwania po połączeniu słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji, nie stosowano ograniczeń co do typu publikacji baza Pubmed: brak; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Word variations have been searched.</i>
AND	
Język	<i>Nie stosowano ograniczeń w przypadku poszukiwania opracowań dla interwencji wnioskowanej</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 60. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprololu fumaran (data ostatniego wyszukiwania: 3-4.12.2025 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ (all text)
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	Hypertension ^{1, 3} 'hypertension'/exp OR hypertension ²	697 734	1 583 711	88 404
#2	High Blood Pressure OR High Blood Pressures OR higher blood pressure OR hypertensive disease ^{1, 3} high AND blood AND pressure OR (high AND blood AND pressures) OR (higher AND blood AND pressure) OR (hypertensive AND disease) ²	867 844	652 037	84 558
#3	#1 OR #2	885 100	1 882 308	126 358
Interwencja wnioskowana/komparator (produkt złożony: ramipryl/bisoprololu fumaran lub ramipryl + bisoprololu fumaran w osobnych tabletkach)				
#4	ramipril ^{1, 3} 'ramipril'/exp OR ramipril ²	3 164	18 650	1 594
#5	Vesdil OR triatec OR Altace OR Zabien OR Ramace OR Tritace OR Acovil OR altace OR Delix OR Carasel OR cardace OR corpril OR hypren OR lostapres OR pramace OR ramilich OR unipril OR vivace OR HOE-498 OR HOE 498 OR HOE498 ^{1, 3} vesdil OR triatec OR zabien OR ramace OR tritace OR acovil OR altace OR delix OR carasel OR cardace OR corpril OR hypren OR lostapres OR pramace OR ramilich OR unipril OR vivace OR 'hoe 498' OR (hoe AND 498) OR hoe498 ²	3 584	18 373	113
#6	#4 OR #5	3 584	18 875	1 639
#7	bisoprolol ^{1, 3} 'bisoprolol'/exp OR bisoprolol ²	2 278	17 971	1 231
#8	bisoprolol fumarate ^{1, 2, 3}	2 278	3 040	71
#9	CL-297939 OR CL 297939 OR CL297939 OR Concor OR EMD-33512 OR EMD 33512 OR EMD33512 ^{1, 3} 'cl 297939' OR (cl AND 297939) OR cl297939 OR concor OR 'emd 33512' OR (emd AND 33512) OR emd33512 ²	2 350	2 964	42
#10	biso OR bisoabz OR bisobel OR bisobela OR bisobeta OR bisobloc OR bisoblock OR bisocard OR bisoce OR bisocor OR bisogamma OR bisohexal OR bisolich OR bisolol OR bisomerck OR bisop OR bisopine OR bisopromerck OR bisor OR bisoratio OR bisostad OR bisotens OR cardensiel OR cardicor OR cardilol OR cardiocor OR conaret OR concor OR concore OR congescor OR corbis OR corectin OR corentel OR coronal OR coviogal OR detensiel OR emconcor OR emcor OR emcordeco OR euraldal OR fondril OR isoten OR jutabis OR libracor OR lybrol OR maintate OR monocor OR rivacor OR rivocor OR sequacor OR sobyc OR sobycor OR soprol OR theracor OR tyrez OR zebeta OR zonsilol ^{1, 2, 3}	41 567	53 333	3 913
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	41 567	68 356	5 067
#12	(Ramizek AND plus) OR Acebis OR (Piramil AND Bisop) ^{1, 2, 3}	0	83	1
#13	#6 AND #11	85	2 355	94
#14	#12 OR #13	85	2 429	95

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ (all text)
Problem zdrowotny (populacja) + interwencja wnioskowana/komparator (produkt złożony: ramipryl/bisoprololu fumaran lub ramipryl + bisoprololu fumaran w osobnych tabletkach)				
#15	#3 AND #14	24	1 111	59
#16	#15*	24	459	59

* zastosowane filtry: baza; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Word variations have been searched.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów nie odnaleziono żadnych dedykowanych porównaniu efektów działania produktu złożonego (ramipryl/bisoprololu fumaran) z komparatorem, tj. politerapią ramiprylem i bisoprololu fumaranem, jak również jakichkolwiek badań dla produktu złożonego ramipryl/bisoprololu fumaran w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Zidentyfikowano natomiast:

- rejestracyjne badanie biorównoważności produktu złożonego ramipryl/bisoprololu fumaran względem politerapii ramiprylem i bisoprololu fumaranem w populacji zdrowych ochotników [1]-[2];
- badania pierwotne (opisy przypadków), dotyczące zastosowania terapii skojarzonej ramiprylem i bisoprololem w postaci osobnych tabletek, w populacji dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Ponadto przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych w celu odnalezienia przeglądów systematycznych z ostatnich 10 lat, w których porównywano stosowanie dowolnych preparatów złożonych (2- lub 3-lekowych, hipotensyjnych) względem stosowania politerapii (preparatów hipotensyjnych w postaci osobnych tabletek) pod względem stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich (określany za pomocą takich parametrów jak *adherence*, *compliance* i/lub *persistence*) i wpływu na skuteczność stosowanej terapii.

Tabela 61. Strategia i wyniki wyszukiwania badań/opracowań wtórnych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących oceny zależności między stosowaniem preparatów złożonych (FDC) stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego, a stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych, jak i jego wpływu na wyniki terapii (data ostatniego wyszukiwania: 4.12.2025 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#1	<i>Hypertension</i> ^{1, 3} <i>'hypertension'/exp OR hypertension</i> ²	697 734	1 583 711	88 404
#2	<i>High Blood Pressure OR High Blood Pressures OR higher blood pressure OR hypertensive disease</i> ^{1, 3} <i>high AND blood AND pressure OR (high AND blood AND pressures) OR (higher AND blood AND pressure) OR (hypertensive AND disease)</i> ²	867 844	652 037	84 558

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#3	<i>Fixed dose combination OR Fixed dose combinations OR FDC OR FDCs OR single pill combination OR single pill combinations</i> ^{1, 3} <i>fixed AND dose AND combination OR (fixed AND dose AND combinations) OR fdc OR fdc OR (single AND pill AND combination) OR (single AND pill AND combinations)</i> ²	16 299	29 490	13 838
#4	<i>Compliance</i> ^{1, 2, 3}	359 314	500 722	68 862
#5	<i>Adherence</i> ^{1, 2, 3}	381 446	348 132	66 411
#6	<i>Persistence</i> ^{1, 2, 3}	686 903	175 255	58 296
#7	#1 OR #2	885 224	1 882 308	126 358
#8	#4 OR #5 OR #6	1 337 548	893 126	170 744
#9	#7 AND #3 AND #8	812	1 581	1910
Opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i meta-analizy				
#10	#9*	260	32	1487
#11	#10^	234	32	-
#12	#11\$	93	23	1013

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Word variations have been searched.

^ język: English, Polish.

\$ PubMed, EMBASE, Cochrane: od 2015 roku.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano przeglądy systematyczne, w których analizowano zależność między stosowaniem hipotensyjnych preparatów złożonych a parametrami takimi jak: *adherence*, *compliance* i/lub *persistence*, obrazującymi stopień współpracy i przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz ich wpływ na wyniki terapii.

16.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących zastosowania połączenia ramiprylu z bisoprololem, w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych następujących organizacji: *American Heart Association*, *European Society of Cardiology* oraz *European Society of Hypertension*. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 62. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprolol (data ostatniego wyszukiwania: 3-4.12.2025 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania wtórne			
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	6
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	2
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>ramipril bisoprolol (all words)</i>	9
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	19
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	321 (w rzeczywistości 15)
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	0
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	11
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	0
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	0
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>ramipril bisoprolol</i>	2
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	98
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)	#1	<i>ramipril</i>	1
	#2	<i>ramipryl</i>	0
	#3	<i>bisoprolol</i>	4
Badania pierwotne			
<i>Trip Database</i>	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	100
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	16
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu/	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	4
American Heart Association https://www.heart.org/	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	4
European Society of Cardiology https://www.escardio.org/	#1	<i>ramipril bisoprolol</i>	6
European Society of Hypertension https://www.eshonline.org/	#1	<i>ramipril AND bisoprolol</i>	1

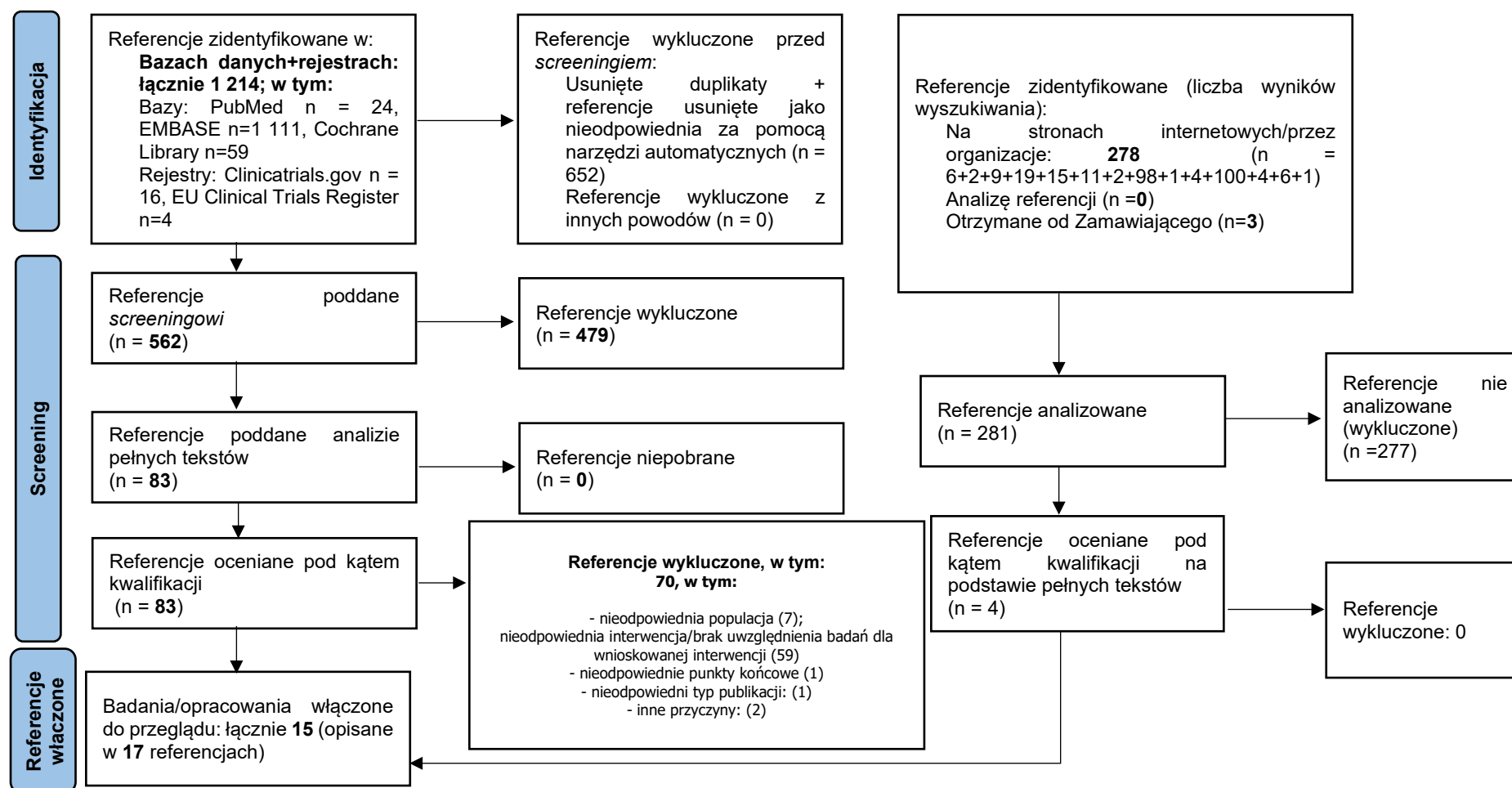
Tabela 63. Wyniki wyszukiwania analiz weryfikacyjnych dla hipotensyjnych produktów złożonych dwuskładnikowych, w których przeprowadzono meta-analizę danych dotyczących stopnia przestrzegania zaleceń/wytrwałości w leczeniu, względem stosowania politerapii [leków w osobnych tabletkach] (data ostatniego wyszukiwania: 4.12.2025 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wyniki
AOTMiT https://bipold.aotm.gov.pl/	#1	Przeszukanie ręczne	1 (1 opracowanie włączone)

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

16.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).

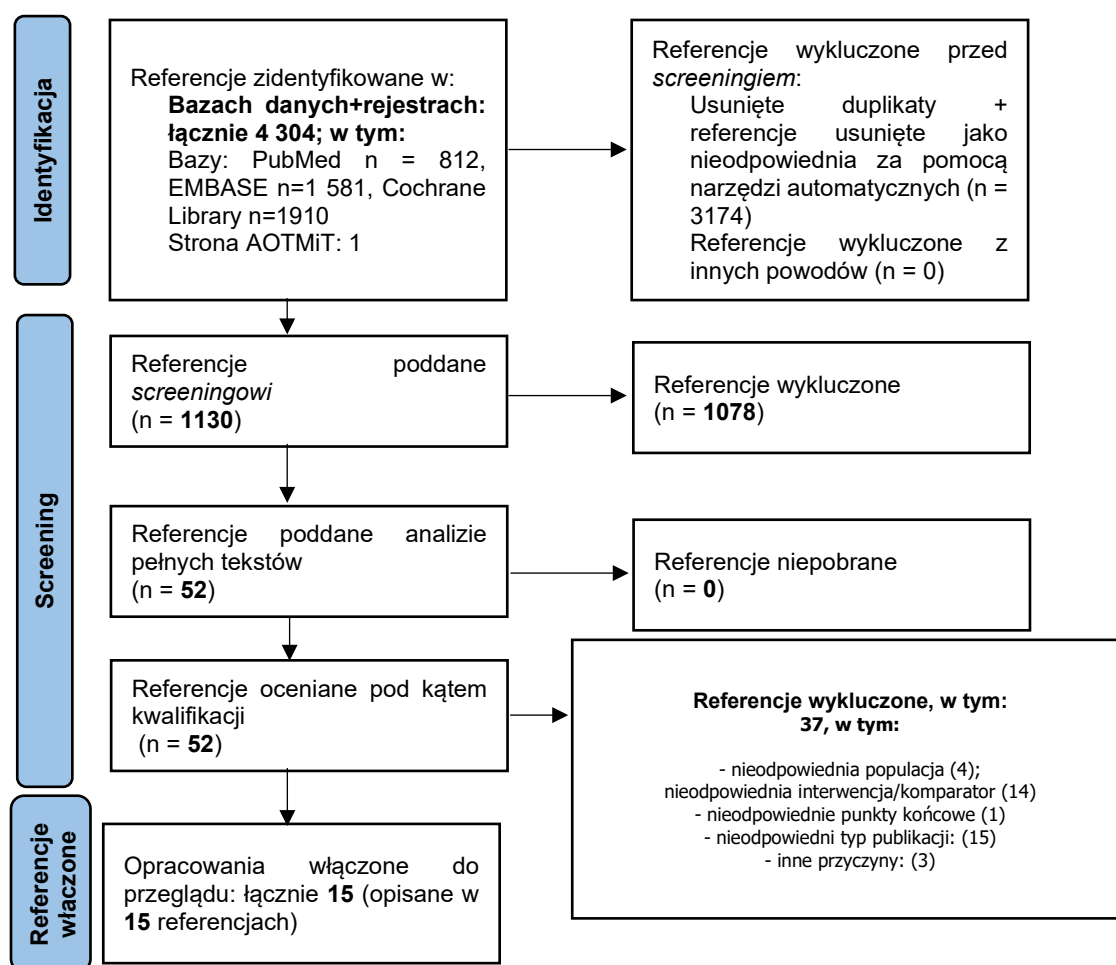


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprolol (lub badań dotyczących politerapii obydwooma lekami) w leczeniu pacjentów nadciśnieniem tętniczym i/lub nadciśnieniem tętniczym i przewlekłym zespołem wieńcowym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 10 opisów przypadków: Jallal i wsp. 2022 [4], Marino i wsp. 2021 [5], Yusuf i wsp. 2021 [6], Fernandes i wsp. 2021 [7], Obeid i wsp. 2016 [8], O'Brien i wsp. 2021 [9], Adipermana i wsp. 2021 [10], Fatimah i wsp. 2022 [11], Hidayatullah i wsp. 2022 [12], Jordy i wsp. 2021 [13], uwzględniających zastosowanie ramiprylu w terapii skojarzonej z bisoprololem (stosowanych w postaci osobnych tabletek);
- 1 badanie z grupą kontrolną, Nikoghosyan i wsp. 2014/2015 [14]-[15], w którym w jednej z grup pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, umiarkowaną niewydolnością serca i cukrzycą typu II stosowali politerapie bisoprololem + ramiprylem;

- 1 referencję uwzględnioną w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: ChPL Ramizek Plus® [32].



Schemat 2. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących stopnia przestrzegania zaleceń/wytrwałości w leczeniu, wyników terapii dla porównania FDC vs FEC, w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 6 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Parati i wsp. 2021 [17], Weisser i wsp. 2020 [18], Kawalec i wsp. 2018 [19], Du i wsp. 2018 [20], Mallat i wsp. 2016 [21], Dean i wsp. 2024 [30];
- 8 przeglądów systematycznych bez meta-analiz: Tsioufis i wsp. 2020 [22], Baumgartner i wsp. 2020 [23], Mukete i wsp. 2016 [24], Carbajal i wsp. 2023 [25], Gottwald-Hostalek i wsp. 2023 [26], Hostalek-Gottwald i wsp. 2022 [27], Izeogu i wsp. 2020 [28], Paoli i wsp. 2024 [29];
- 1 analizę weryfikacyjną [31].

16.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprolol oraz komparatora (ramiprylu i bisoprololu podawanych jednocześnie, ale w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

W tabelach poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów, z podziałem na opracowania wtórne i badania pierwotne dla terapii produktem złożonym oraz na opracowania wtórne dotyczące zależności między stosowaniem preparatów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a parametrami takimi jak: *adherence*, *compliance* i/lub *persistence*, obrazującymi stopień przestrzegania zaleceń lekarskich.

Tabela 64. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji w oparciu o pełne teksty.

Ogólna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Referencje
Publikacje wykluczone z przeszukania dla badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla wnioskowanej interwencji		
Nieodpowiednia populacja	-	[91]
	Nieodpowiednia populacja i punkty końcowe	[45], [97]
	Nie FDC, brak informacji o tym, aby pacjenci mieli nadciśnienie tętnicze	[60], [100], [101], [102]
Nieodpowiednia interwencja	Opracowania wtórne - brak uwzględnienia badań/brak wyodrębnienia wyników dla FDC lub politerapii bisoprolol+ramipryl we wnioskowanej populacji	[33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44]
	Badanie PHARES - nieodpowiedni projekt badania, dawkowanie bisoprololu (do 10 mg) i ramiprylu (do 10 mg), ale były one stosowane w ramach intensyfikacji leczenia u niektórych pacjentów; dodatkowo możliwe było stosowanie ww. leków z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi w ramach dalszej intensyfikacji leczenia (brak zastosowania FDC, projekt badania nie zakładał wyodrębnienia wyników dla bisoprololu i ramiprylu)	[49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58]
	Brak danych na temat dawkowania ramiprylu i bisoprololu, brak zastosowania FDC	[59], [84]
	Nie FDC, opis dwóch przypadków: w pierwszym przypadku brak zastosowania ramiprylu, w drugim nieodpowiednie dawkowanie ramiprylu 10 mg/dobę, bisoprolol 5 mg/dobę ale podstawowym celem badania była ocena zastosowania sakubitrylu/walsartanu	[66]
	Nie FDC, ramipryl 5mg/dobę, bisoprolol 5mg/dobę, ale w referencjach	[61], [62]

Ogólna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Referencje
	przedstawiono analizę profilu bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem statyn (po odstawieniu statyn poprawa)	
	Nie FDC, opis przypadku – pacjent stosował co prawda bisoprolol 5 mg/dobę, ramipryl 5 mg/dobę, ale w referencji opisano tylko diagnostykę i leczenie pierścieniowego elastolitycznego ziarniniaka ołbrzymiokomórkowego, brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla politerapii	[63]
	Brak zastosowania FDC/politerapii, porównanie bisoprolol vs ramipryl	[64], [65]
	Nie FDC, nieodpowiednie dawkowanie ramiprylu 5-10 mg i bisoprolol 25-50 mg/dobę	[68]
	Brak danych na temat dawkowania bisoprololu, FDC ale bisoprolol+ramipryl, tylko bisoprolol+amlodypina	[69]
	Nie FDC, nie do końca odpowiednie dawkowanie bisoprololu (średnio 3,9 mg) i ramiprylu (4,9), ale co istotne w badaniu dawkę beta-blokera wyrażono jako równoważna dawka bisoprololu (mg/dzień), a dawkę ACEI jako równoważną dawkę ramiprylu (mg/dzień), więc pacjenci mogli stosować różne leki	[70]
	Brak wyodrębnienia danych dla FDC/terapii skojarzonej ramiprylem i bisoprololem	[67], [71], [72], [73], [74], [77], [78], [79], [80], [87], [88], [92], [93], [94], [98][99]
	Nie FDC, ocena wpływu dostosowywania dawki bisoprololu od 3,17 do 4,4 mg a potem od 3,5 do 3,8 i ramiprylu od 2,7 do 4,4 mg i następnie 4,7 do 5,3 mg – nieodpowiednie dawkowanie, pacjenci nie stosowali stałych dawek, ocena efektów dostosowywania dawki	[75]
	Nie FDC, brak danych na temat dawkowania ramiprylu, nieodpowiedni cel badania	[76]
	Nie FDC, nieodpowiednie dawkowanie ramipryl 5mg/dobę, bisoprolol 1,25mg/24 dobę	[82]
	Nie FDC, pacjentka stosowała co prawda ramipryl i bisoprolol, ale brak danych na temat dawkowania leków, a ponadto wraz z liczną grupą innych leków jako terapię bazową – brak wyodrębnienia wyników odnoszących się bezpośrednio do zastosowania politerapii ramiprylem i bisoprololem/brak możliwości rozróżnienia wyników związanych z wnioskowaną interwencją a innymi lekami stosowanymi jednocześnie	[83]
	Ocena częstości stosowania różnych połączeń leków (politerapii) – brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa odnoszących się do	[85]

Ogólna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Referencje
	wnioskowanej interwencji/politerapii, badanie tylko po włosku	
	Nie FDC, nieodpowiedni projekt badania – ramipryl i bisoprolol dodawane do leczenia, dopiero gdy nieodpowiednia kontrola ciśnienia	[86]
	Nie FDC,, badanie w toku, brak wyników, brak nadciśnienia w kryteriach włączenia	[89]
	Badanie biorównoważności FDC vs politerapia na zdrowych ochotnikach, ale nie dotyczące produktu złożonego Ramizek Plus®	[90]
	Badanie ze strony rejestru (na którym brak wyników), z którego wynika, że pacjenci stosowali bisoprolol+ramipryl, ale dołączone publikacja wskazują, że był to jednak inny ACEI	[95], [96]
Nieodpowiedni komparator	-	-
Nieodpowiednie punkty końcowe – brak wyników	Brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa FDC/terapii skojarzonej	[81]
Nieodpowiedni typ publikacji	Opracowanie wtórne nieoparte na przeglądzie systematycznym, nie dotyczące wnioskowanej interwencji, jak również	[46]
Inne przyczyny	Brak opublikowania na stronie EMA wskazanych w referencjach PSUR, w momencie przygotowywania analizy klinicznej	[47], [48]
Publikacje (opracowania wtórne) wykluczone po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego pod kątem przestrzegania zaleceń/wytrwałości w leczeniu u pacjentów z nadciśnieniem stosujących dowolne FDC w porównaniu z FEC		
Nieodpowiednia populacja	Przegląd systematyczny z meta-analizą, ale nieodpowiednie wskazanie – pacjenci tylko z chorobą wieńcową	[116]
	Przegląd z meta-analizą, ale nieodpowiednie wskazanie/interwencja – tabletki zawierające lek na nadciśnienie i lek obniżający poziom lipidów + lek na krzepliwość; brak porównania FDC vs politerapia	[117]
	Nieodpowiednie wskazanie – tylko specyficzna subpopulacja np. z niewydolnością nerek	[138], [139]
Nieodpowiednia interwencja/komparator	Brak porównania FDC vs politerapia w nadciśnieniu tętniczym	[118], [123], [124], [125], [126], [127], [128], [129], [130], [131], [133], [137]
	Przegląd systematyczny dla FDC ale porównania FDC trójskładnikowego z dwuskładnikowym, FDC dwuskładnikowego z pojedynczym lekiem itp. – brak porównania z politerapią tymi samymi lekami	[120]
	Przegląd systematyczny, ale porównanie FDC względem politerapii, tylko jeden z dwóch leków stosowanych w politerapii był analogiczny do FDC	[132]

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ogólna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Referencje
Nieodpowiednie punkty końcowe	Przegląd systematyczny dla FDC ale brak wyników porównania z politerapią	[119]
Nieodpowiedni typ publikacji	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	[103], [104], [105], [106], [107], [108], [109], [110], [111], [112], [113], [135], [136]
	Opis metodyki niepozwalający zakwalifikować opracowania jako przegląd systematyczny	[114], [115]
Inne przyczyny	Nieaktualne opracowania - przeglądy z meta-analizą opublikowane przed 2013 rokiem	[121], [122]
	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową – kilka z włączonych do przeglądu badań dotyczyło porównania FDC vs FEC, ale nie przeprowadzono odrębnej meta-analizy tych badań, tylko skupiono się na ocenie które kombinacje FDC są najskuteczniejsze, w tym względem monoterapii – nieodpowiedni cel przeglądu	[134]

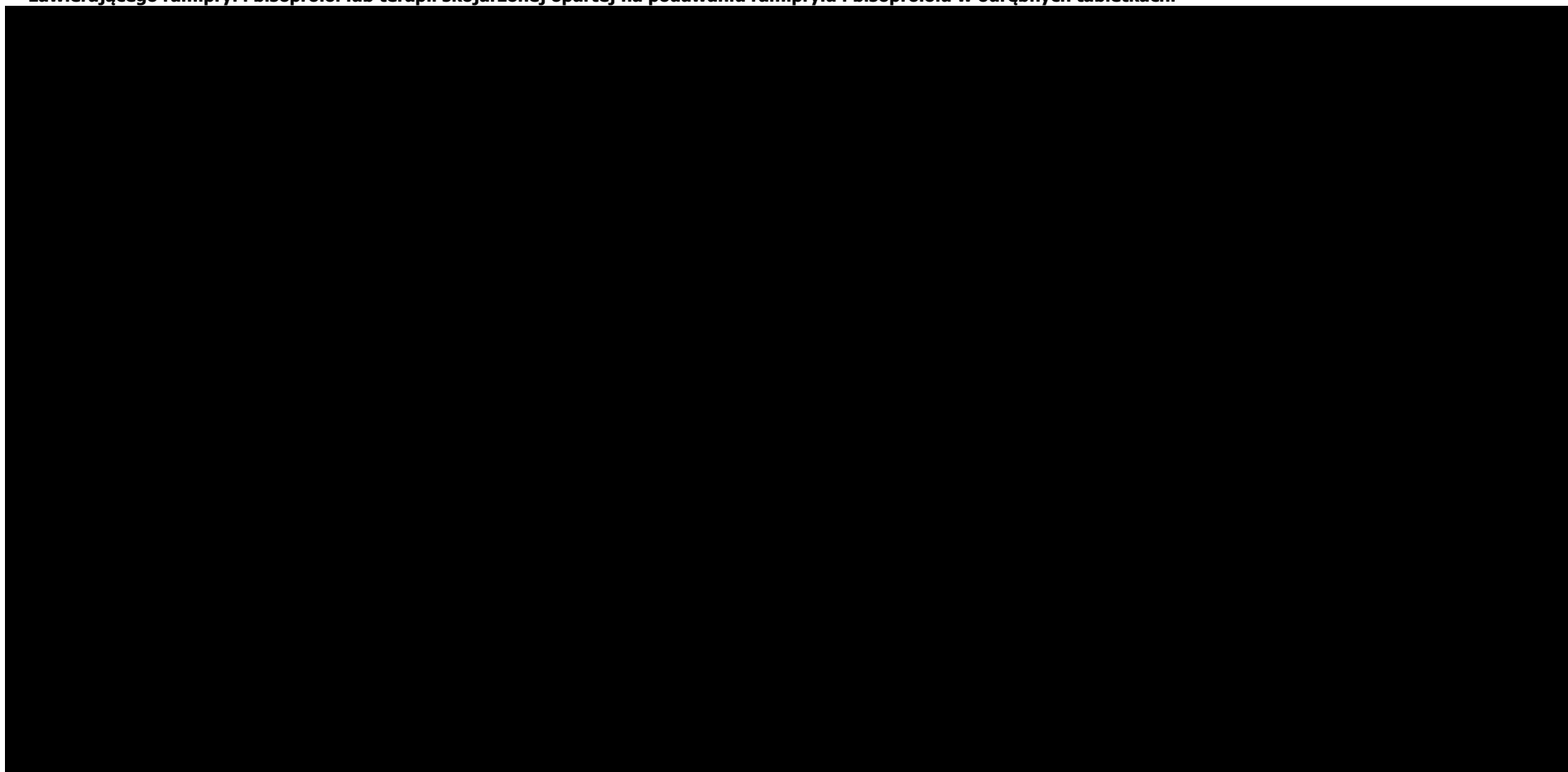
FDC (ang. *fixed-dose combination*) - produkt złożony; FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia.

16.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

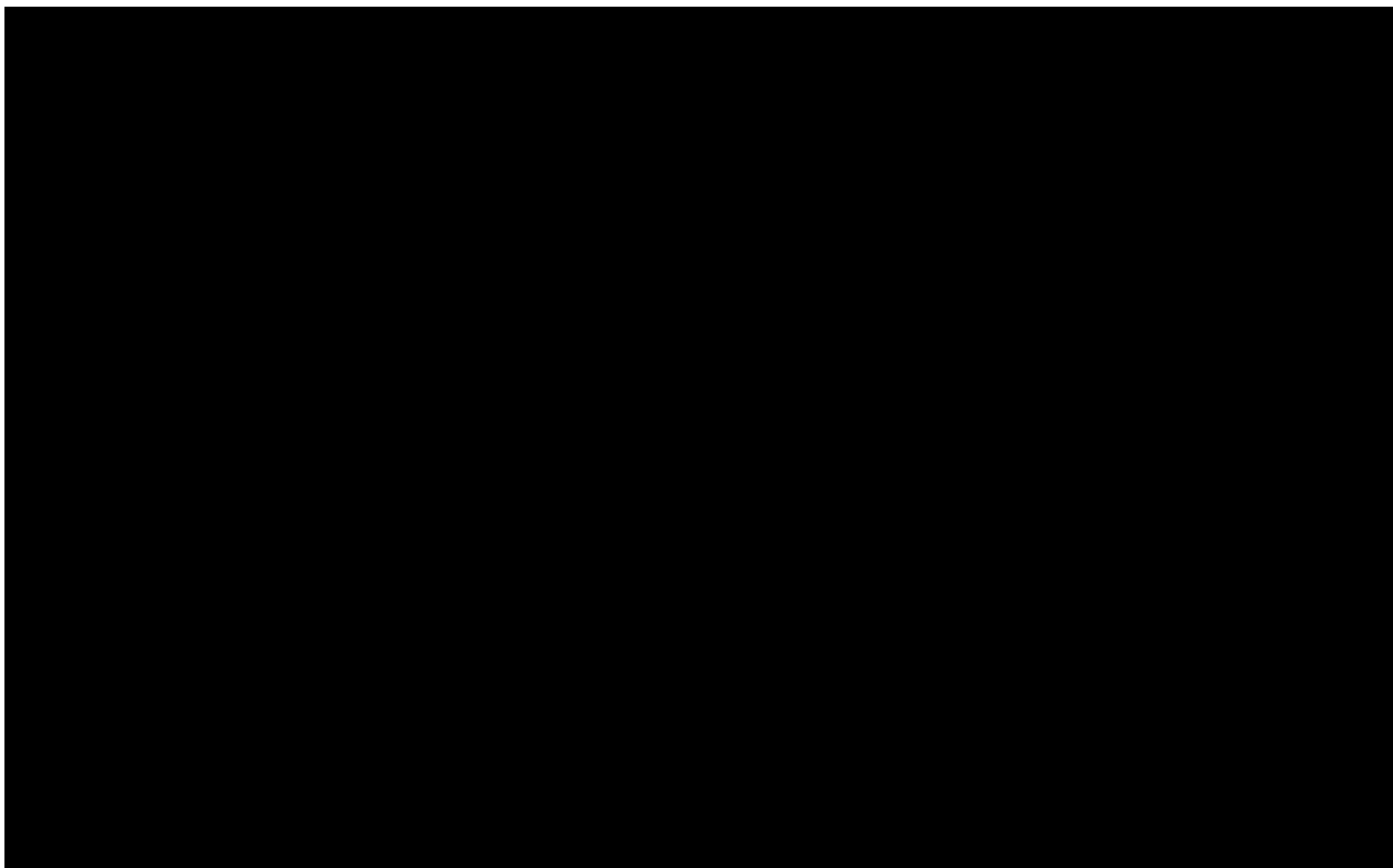
Charakterystyka Produktu Leczniczego Ramizek Plus® (ramipryl i bisoprololu fumaran) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o.

16.4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 65. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących oceny biorównoważności, a także skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprolol lub terapii skojarzonej opartej na podawaniu ramiprylu i bisoprololu w odrębnych tabletkach.

The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
Jallal i wsp. 2022 [4]	Opis pojedynczego przypadku, typu IVD^ <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak danych.	Pacjentka leczona z powodu nadciśnienia, z tętniakami rzekomymi lewej komory po przewlekłym zawale serca. <u>Schemat leczenia:</u> <u>Po diagnozie:</u> -acenokumarol w dawce 4 mg/dobę; - furosemid w dawce 40 mg/dobę; - bisoprolol w dawce 5 mg i ramipryl w dawce 5 mg, obie po jednej tabletkie dziennie; - aspiryna w dawce 75 mg /dobę i atorwastatyna w dawce 20 mg/d; - po dyskusji w zespole podjęto decyzję o konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Nie sprecyzowano jednoznacznie.	-	- omówienie wyników leczenia i dalszego przebiegu choroby pacjentki.	<u>Kryteria włączenia:</u> - opis pacjentki leczonej w Gabonie. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
Marino i wsp. 2021 [5]	Opis pojedynczego przypadku, typu IVD^ <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak.	Pacjent z nadciśnieniem tętniczym i zespołem Takotsubo. <u>Schemat leczenia:</u> bisoprolol 1,25 mg, olmesartan 20 mg i przez 2 dni metimazol 5 mg 3 razy dziennie, następnie metimazol 5 mg 3x dobę, ramipryl 5 mg, and bisoprolol 5 mg. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Okolo 9 miesiacy.	-	- omówienie wyników leczenia i dalszego przebiegu choroby pacjenta.	<u>Kryteria włączenia:</u> - <u>Kryteria wykluczenia:</u> -
Yusuf i wsp. 2021 [6]	Opis pojedynczego przypadku, typu IVD^ <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak.	Pacjent z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i zespołem sercowo-nerkowym. <u>Schemat leczenia:</u> wstrzyknięcie dożylnie dużej dawki furosemidu 160 mg i kontynuowano podawanie furosemidu pompą 15 mg/godzinę. Dodatkowo pacjentowi podano także ramipryl 1x5 mg, spironolakton 1x25 mg, kwas acetylosalicylowy 1x100mg, diazotan izosorbidu 3x5 mg oraz suplementację potasu; następnie pacjent po wypisie ze szpitala leczony z zastosowaniem doustnie furosemidu 2x40 mg, ramiprylu 5 mg, bisoprololu 2,5 mg, kwasu acetylosalicylowego 100 mg i diazotanu sosorbidu 3x5 mg. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Nie sprecyzowano.	-	- omówienie wyników leczenia i dalszego przebiegu choroby pacjenta.	<u>Kryteria włączenia:</u> - <u>Kryteria wykluczenia:</u> -

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
Fernandes i wsp. 2021 [7]	Opis pojedynczego przypadku, typu IVD^ <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak.	Pacjentka z nadciśnieniem i zawałem mięśnia sercowego. <u>Schemat leczenia:</u> furosemid i kwas acetylosalicylowy 1000 mg 8/8 godz. Po wypisie ze szpitala pacjentka leczona kwasem acetylosalicylowym, tikagrelor 90 mg 2 razy dziennie, ramiprylem 2,5 mg, bisoprololem 5 mg, iwabradyną 5 mg 2 razy dziennie, furosemidem 40 mg 2 razy dziennie, spironolaktonem 25 mg i atorwastatyną – ezetimibem 20 mg – 10 mg. Następnie warfaryna wraz z podwójną terapią przeciwplatekową (aspiryna i kłopidogrel). <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Nie sprecyzowano.	-	- omówienie wyników leczenia i dalszego przebiegu choroby pacjenta.	<u>Kryteria włączenia:</u> - <u>Kryteria wykluczenia:</u> -
Obeid i wsp. 2016 [8]	Opis pojedynczego przypadku, typu IVD^ <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Maj 2013 do listopad 2015. <u>Sponsor:</u> Granty podróżne, granty badawcze.	Pacjent z opornym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i chorobą niedokrwienną serca. <u>Schemat leczenia – stosowane leki:</u> Ramipryl 10 mg, 1x dobę, bisoprolol 10 mg, 1x dobę, diltazem 200 mg, 1x dobę, doxazosin 8 mg, 1x dobę, furosemid 40 mg, 1x dobę, amilorid 25 mg, 1x dobę, gliklazyd, izosorbid, atorwastatyna, aspiryna, metformina, metotreksat, kwas foliowy, etanercept.	-	- omówienie wyników leczenia i dalszego przebiegu choroby pacjenta.	<u>Kryteria włączenia:</u> - <u>Kryteria wykluczenia:</u> -

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		Następnie kanagliflozyna. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Okolo 2 lat.			
O'Brien i wsp. 2021 [9]	Opis pojedynczego przypadku, typu IVD^ <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak.	Pacjent z nadciśnieniem tętniczym i ostrym zespołem niedokrwinnym. <u>Schemat leczenia – stosowane leki:</u> symwastatyna 40 mg dziennie, metformina 500 mg 2 razy dziennie, ramipryl 10 mg 2 razy dziennie i bisoprolol 10 mg 2 razy dziennie. Następnie dodatkowo aspiryna 75 mg, kłopidogrel 75 mg raz na dobę i symwastatynę zmieniono na atorwastatynę w dawce 80 mg raz na dobę. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Nie sprecyzowano.	-	- omówienie wyników leczenia i dalszego przebiegu choroby pacjenta.	<u>Kryteria włączenia:</u> - <u>Kryteria wykluczenia:</u> -
Adipermana i wsp. 2021 [10]	Opis pojedynczego przypadku, typu IVD^ <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak danych.	Pacjent z rozwarstwieniem aorty Stanforda, DeBakeya typu II, nadciśnieniową chorobą serca, łagodną niedomykalnością mitralną, łagodnym obwodowym wysięk osierdziowym. <u>Schemat leczenia – stosowane leki:</u> Zaplanowano leczenie chirurgiczne równoległe z podawaniem leków hipotensyjnych i innych terapii mających na celu optymalizację stanu pacjenta zgodnie z wytycznymi	-	- omówienie wyników leczenia i dalszego przebiegu choroby pacjenta.	<u>Kryteria włączenia:</u> - <u>Kryteria wykluczenia:</u> -

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		postępowania w przypadku rozwarstwienia aorty, takich jak w postaci kroplówki nitrogliceryny, miareczkowanej zgodnie z parametrami hemodynamicznymi i ramipryl 10 mg, amlodypina 10 mg, bisoprolol 10 mg, symwastatyna 40 mg. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Nie sprecyzowano.			
Fatimah i wsp. 2022 [11]	Opis pojedynczego przypadku, typu IVD^ <u>Badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak danych.	Pacjentka z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią i udarem w przeszłości. <u>Schemat leczenia:</u> Ramipryl 2,5 mg 1x dobę, bisoprolol 2,5 mg 1x dobę, aspiryna, kłopidogrel, atorwastatyna, ceftriakson. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Nie sprecyzowano, co najmniej 55 dni.	-	- omówienie wyników leczenia i dalszego przebiegu choroby pacjenta.	<u>Kryteria włączenia:</u> - <u>Kryteria wykluczenia:</u> -
Hidayatullah i wsp. 2022 [12]	Opis pojedynczego przypadku, typu IVD^ <u>Badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak danych.	Pacjent z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i zawałem serca, poddany przezskórnej interwencji wieńcowej. <u>Schemat leczenia – stosowane leki po przezskórnej interwencji wieńcowej:</u> Ramipryl 5 mg 1x dobę, bisoprolol 2,5 mg 1x dobę. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> około 3 dni.	-	- omówienie wyników leczenia i dalszego przebiegu choroby pacjenta.	<u>Kryteria włączenia:</u> - <u>Kryteria wykluczenia:</u> -

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
Jordy i wsp. 2021 [13]	Opis pojedynczego przypadku, typu IVD [^] <u>Badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak danych.	Pacjentka z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca. <u>Schemat leczenia – stosowane leki:</u> Ramipryl 5 mg 1x dobę, bisoprolol 2,5 mg 1x dobę, spironolakton 25 mg 1x dobę. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> około 7 dni.	-	- omówienie wyników leczenia i dalszego przebiegu choroby pacjentki.	<u>Kryteria włączenia:</u> - <u>Kryteria wykluczenia:</u> -
Nikoghosyan i wsp. 2014/2015 [14]-[15]	Badanie z grupą kontrolną, typu IIIC [^] <u>Badanie opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak danych. Ocena w skali NOS: średnia.	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, umiarkowaną niewydolnością serca i cukrzycą typu II, N=35. <u>Grupa badana:</u> - bisoprolol 5 mg/dobę, ramipryl 10 mg/dobę, po 2 tygodniach iwabradyna 7,5 mg, 2x dobę, N=17; <u>Krupa kontrolna:</u> - bisoprolol 5 mg/dobę, ramipryl 10 mg/dobę, N=18. Wszyscy pacjenci jednocześnie stosowali gliklazyd, 30 mg/dobę. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12 miesięcy.	- brak danych.	- parametry echokardiograficzne (objętość końcowoskurczowa (ESV), frakcja wyrzutowa (EF), wskaźnik masy lewej komory (LVMI)) ; - cholesterol całkowity (TC), lipoproteiny o małej gęstości (LDL-C), lipoproteiny o dużej gęstości (HDL-C), trójglicerydy (TG); - poziom glukozy na czczo w surowicy krwi	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, umiarkowaną niewydolnością serca i cukrzycą typu II. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -

[^]podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. FDC (ang. *fixed-dose combination*) - produkt złożony; FEC (ang. *free-equivalent combination*) - stosowanie leków w postaci osobnych preparatów [tabletek], politerapia.

Tabela 66. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie RAM-BIS-NT [3].

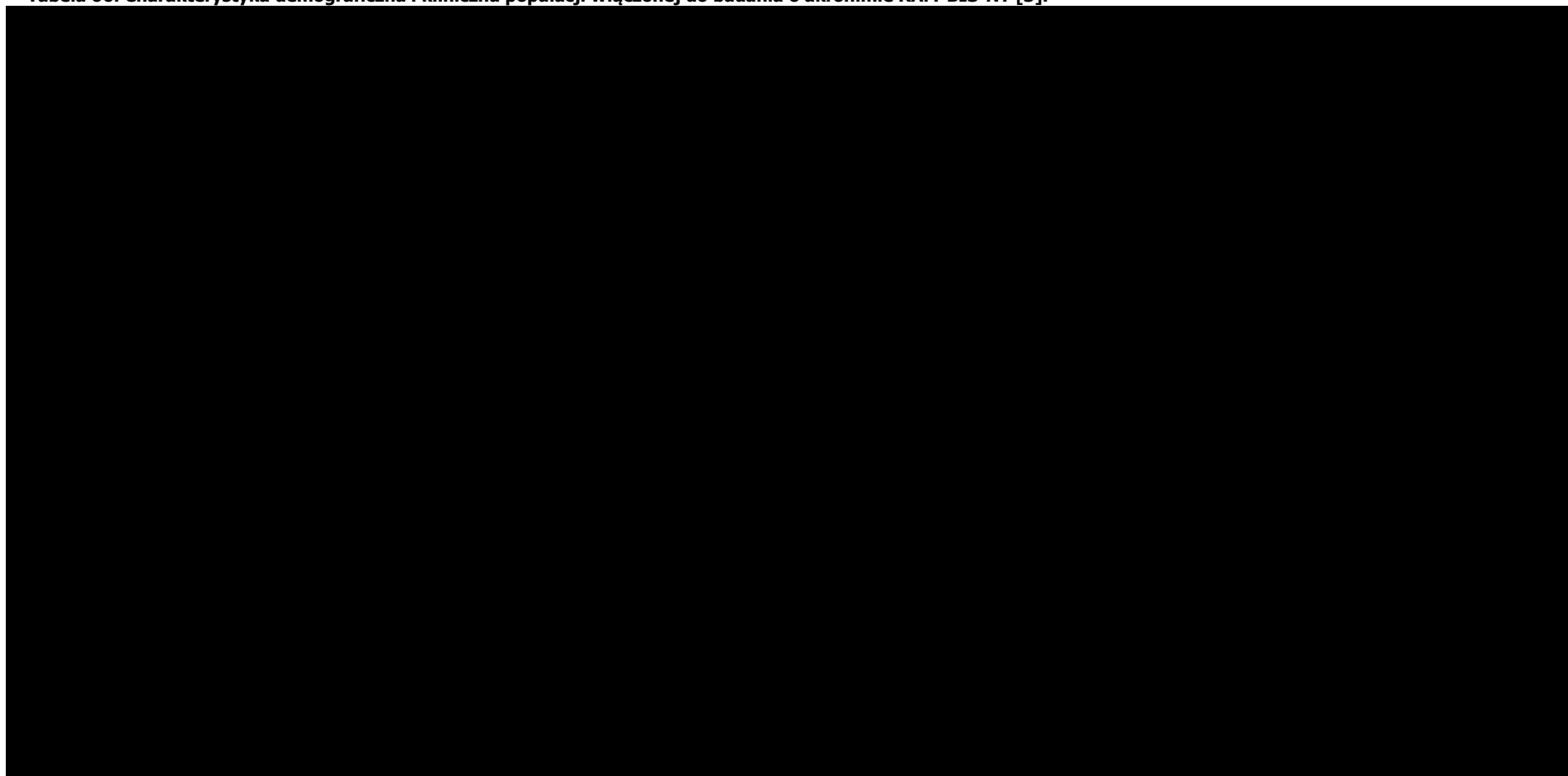
The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa opisów przypadków.

Badanie	Płeć	Wiek	Kraj
Jallal i wsp. 2022 [4]	Żeńska	54 lata	Gabon
Marino i wsp. 2021 [5]	Męska	69 lat	Włochy
Yusuf i wsp. 2021 [6]	Męska	48 lat	Indonezja
Fernandes i wsp. 2021 [7]	Żeńska	55 lat	Portugalia
Obeid i wsp. 2016 [8]	Męska	68 lat	Wielka Brytania
O'Brien i wsp. 2021 [9]	Męska	49 lat	Wielka Brytania
Adipermana i wsp. 2021 [10]	Żeńska	55 lat	Indonezja
Fatimah i wsp. 2022 [11]	Żeńska	57 lat	Indonezja
Hidayatullah i wsp. 2022 [12]	Męska	40 lat	Indonezja
Jordy i wsp. 2021 [13]	Żeńska	52 lata	Indonezja

Tabela 68. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Nikoghosyan i wsp. 2014/2015 [14]-[15].

Parametr/cecha	Wszyscy pacjenci, N=35
Płeć żeńska/męska, n/n	15/20
Wiek, średnia (SD) [lata]	47,2 (1,5)
Rytm zatokowy	>70 uderzeń/minutę
Schorzenia współistniejące	nadciśnienie tętnicze I i II stopnia (klasyfikacja WHO, 1999) oraz choroba wieńcowa, stabilna dławica piersiowa I-II klasy czynnościowej (klasyfikacja Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologów), z umiarkowaną niewydolnością serca (klasa II-III NYHA), cukrzycą typu II

[REDACTED]

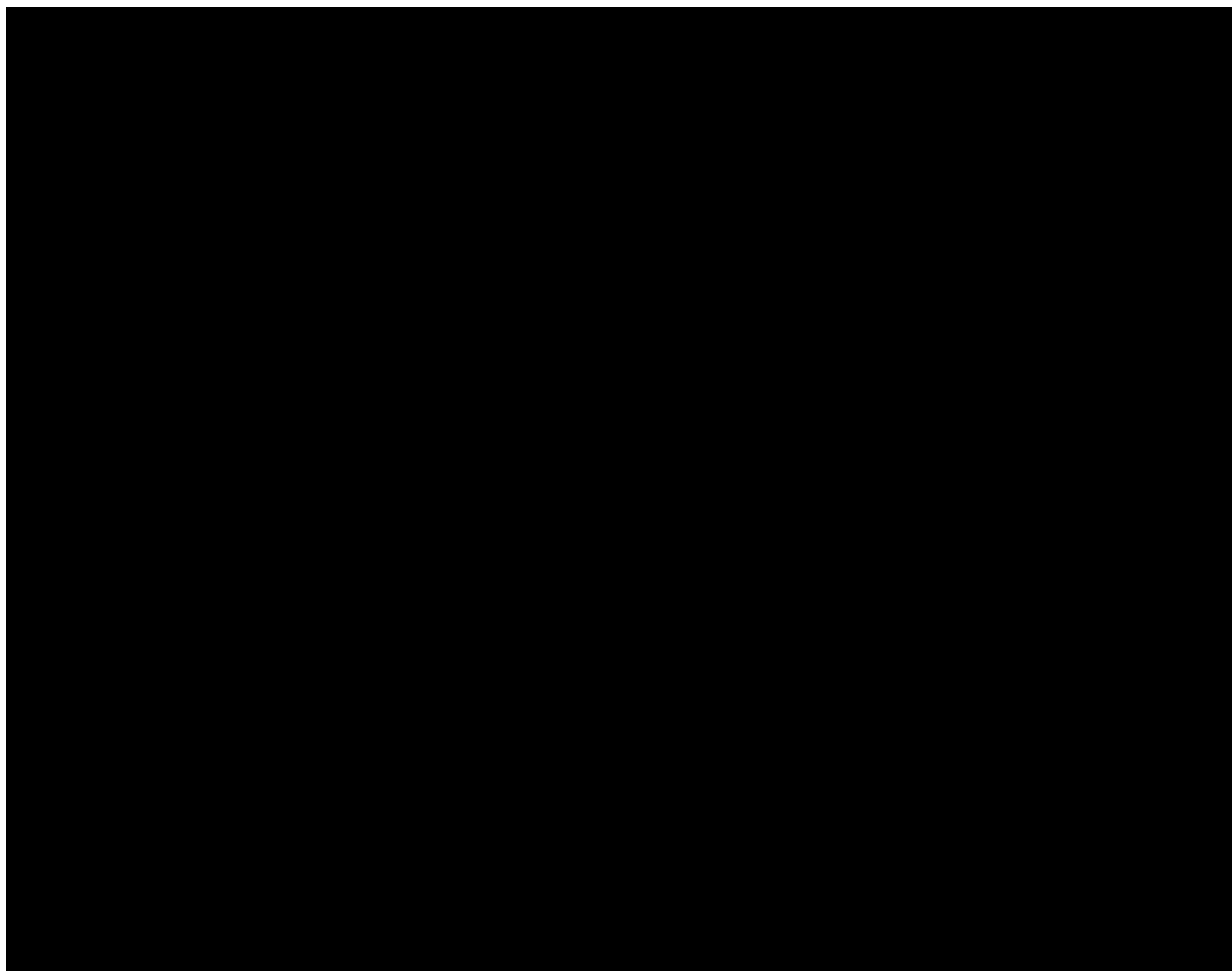
		Account Summary		
		Debit	Credit	Balance
1/1/2020				
1/2/2020				
1/3/2020				
1/4/2020				
1/5/2020				
1/6/2020				
1/7/2020				
1/8/2020				
1/9/2020				
1/10/2020				
1/11/2020				
1/12/2020				
1/13/2020				
1/14/2020				
1/15/2020				
1/16/2020				
1/17/2020				
1/18/2020				
1/19/2020				
1/20/2020				
1/21/2020				
1/22/2020				
1/23/2020				
1/24/2020				
1/25/2020				
1/26/2020				
1/27/2020				
1/28/2020				
1/29/2020				
1/30/2020				
1/31/2020				
2/1/2020				
2/2/2020				
2/3/2020				
2/4/2020				
2/5/2020				
2/6/2020				
2/7/2020				
2/8/2020				
2/9/2020				
2/10/2020				
2/11/2020				
2/12/2020				
2/13/2020				
2/14/2020				
2/15/2020				
2/16/2020				
2/17/2020				
2/18/2020				
2/19/2020				
2/20/2020				
2/21/2020				
2/22/2020				
2/23/2020				
2/24/2020				
2/25/2020				
2/26/2020				
2/27/2020				
2/28/2020				
2/29/2020				
3/1/2020				
3/2/2020				
3/3/2020				
3/4/2020				
3/5/2020				
3/6/2020				
3/7/2020				
3/8/2020				
3/9/2020				
3/10/2020				
3/11/2020				
3/12/2020				
3/13/2020				
3/14/2020				
3/15/2020				
3/16/2020				
3/17/2020				
3/18/2020				
3/19/2020				
3/20/2020				
3/21/2020				
3/22/2020				
3/23/2020				
3/24/2020				
3/25/2020				
3/26/2020				
3/27/2020				
3/28/2020				
3/29/2020				
3/30/2020				
3/31/2020				

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



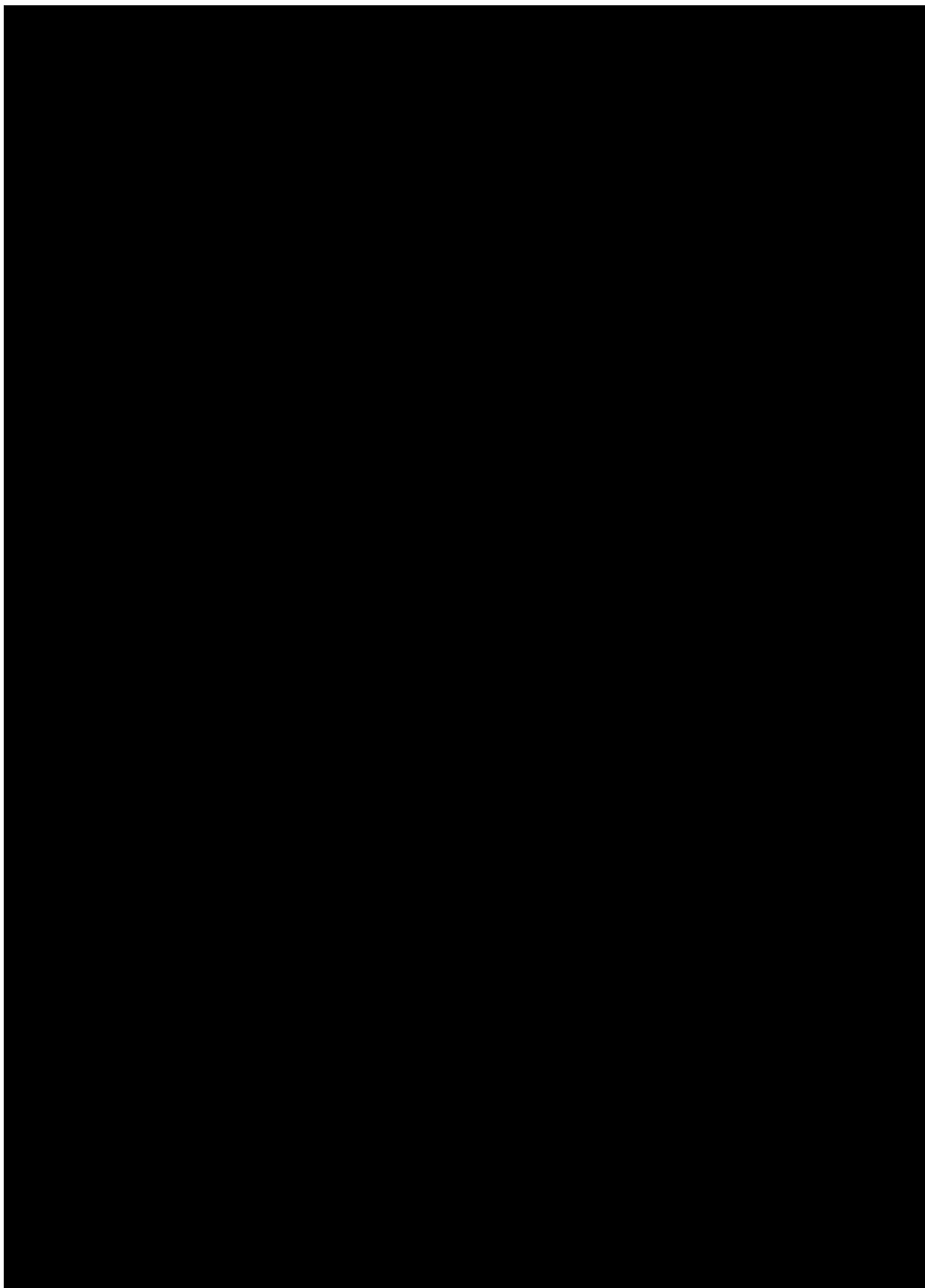
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Centrum
HTA

	1	2	3	4	5
1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1
23	1	1	1	1	1
24	1	1	1	1	1
25	1	1	1	1	1
26	1	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1
28	1	1	1	1	1
29	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1
31	1	1	1	1	1
32	1	1	1	1	1
33	1	1	1	1	1
34	1	1	1	1	1
35	1	1	1	1	1
36	1	1	1	1	1
37	1	1	1	1	1
38	1	1	1	1	1
39	1	1	1	1	1
40	1	1	1	1	1
41	1	1	1	1	1
42	1	1	1	1	1
43	1	1	1	1	1
44	1	1	1	1	1
45	1	1	1	1	1
46	1	1	1	1	1
47	1	1	1	1	1
48	1	1	1	1	1
49	1	1	1	1	1
50	1	1	1	1	1
51	1	1	1	1	1
52	1	1	1	1	1
53	1	1	1	1	1
54	1	1	1	1	1
55	1	1	1	1	1
56	1	1	1	1	1
57	1	1	1	1	1
58	1	1	1	1	1
59	1	1	1	1	1
60	1	1	1	1	1
61	1	1	1	1	1
62	1	1	1	1	1
63	1	1	1	1	1
64	1	1	1	1	1
65	1	1	1	1	1
66	1	1	1	1	1
67	1	1	1	1	1
68	1	1	1	1	1
69	1	1	1	1	1
70	1	1	1	1	1
71	1	1	1	1	1
72	1	1	1	1	1
73	1	1	1	1	1
74	1	1	1	1	1
75	1	1	1	1	1
76	1	1	1	1	1
77	1	1	1	1	1
78	1	1	1	1	1
79	1	1	1	1	1
80	1	1	1	1	1
81	1	1	1	1	1

16.6. CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH DOTYCZĄCYCH PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ PRZEZ PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM STOSUJĄCYCH PRODUKTY ZŁOŻONE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 przeglądów systematycznych bez meta-analizy [22]-[28], [29], w których analizowano kwestię przestrzegania zaleceń i jej wpływ na wyniki terapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stosujących FDC.

Charakterystyka i wyniki z ww. opracowań wtórnych zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 75. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających porównanie stopnia przestrzegania zaleceń i efektów terapii pomiędzy pacjentami z nadciśnieniem tętniczym stosującymi produkty złożone (FDC) w porównaniu do politerapii (FEC).

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne bez meta-analizy			
Tsioufis i wsp. 2020 [22] Ocena w skali AMSTAR II: niska	<u>Cel przeglądu:</u> Celem szybkiej oceny dowodów naukowych było określenie, czy rozpoczęcie terapii nadciśnienia tętniczego od stosowania FDC poprawia stopień przestrzegania zaleceń, ciśnienie krwi i kontrolę wyników sercowo-naczyniowych, w porównaniu ze stosowaniem politerapii w postaci osobnych produktów leczniczych (FEC). <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline, EMBASE, Cochrane Library Database od 1 stycznia 2013 roku do 11 stycznia 2019 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji, interwencji i poszukiwanych punktów końcowych. Przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA. Opracowanie stanowiło szybką ocenę dowodów (ang. <i>rapid evidence assessment</i>, REA), która różni się od klasycznego przeglądu systematycznego, tym, że nie uwzględnia przeszukania literatury szarej oraz nieanglojęzycznych publikacji. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w których w co najmniej jednym ramieniu stosowano FDC	Kryteria włączenia do przeglądu spełniło 29 badań, w tym 4 badania RCT i 25 badań obserwacyjnych. W zależności od badania okres obserwacji wahał się od 0,5 do 60 miesięcy. Do najczęściej stosowanych kombinacji leków hipotensyjnych należały blokery kanału wapniowego (CCB)/sartany (ARB) oraz CCB/inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi). Spośród ARB najczęściej stosowanym lekiem był walsartan. <u>Stopień przestrzegania zaleceń (adherence) i wytrwałość w leczeniu (persistence)</u> - w 28 badaniach raportowano stopień przestrzegania zaleceń, a w jednym – tylko wytrwałość w leczeniu; - sposoby oceny stopnia przestrzegania zaleceń różniły się pomiędzy badaniami (np. oceniano stopień posiadania leku [MPR] czy odsetek dni objętych leczeniem [PDC]); - w 15 badaniach bezpośrednio porównywano stopień przestrzegania zaleceń pomiędzy FDC a FEC, i był on ogólnie wyższy w przypadku stosowania FDC; spośród 6 badań, w których wyniki poddano analizie statystycznej zaledwie w jednym badaniu nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w stopniu przestrzegania zaleceń pomiędzy FDC a FEC, podczas gdy w pozostałych różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść produktów złożonych; - w 7 badaniach oceniano wytrwałość w leczeniu, w tym w 4 dokonano porównania pomiędzy FDC a FEC, i wykazano istotnie statystycznie wyższą wytrwałość w leczeniu podczas stosowania FDC. <u>Zmiana ciśnienia krwi i kontrola ciśnienia krwi</u>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		(dwuskładnikowy lub trójskładnikowy produkt złożony); - badania, w których oceniano stopień przestrzegania terapii/stosowania się do zaleceń, wytrwałość w leczeniu, punkty końcowe związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi czy też związane ze skutecznością terapii. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - badania nieoceniające stopnia przestrzegania zaleceń/wytrwałości w terapii; - badania, w których nie uwzględniano porównania FDC vs FEC; - badania przeprowadzane wśród kobiet w ciąży lub z innymi nietętnicznymi przyczynami nadciśnienia; - badania, w których stosowano leczenie w monoterapii, leki przeciwdusznikowe, lub badania skupiające się jedynie na ocenie behawioralnych punktów końcowych; - badania, w których nie oceniano punktów końcowych stanowiących przedmiot zainteresowania; - badania przedkliniczne, fazy I, opisy przypadków, badania, w których uczestniczyło <30 pacjentów, listy do edytora, opinie, przeglądy lub meta-analizy.	- w 14 badaniach analizowano odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom ciśnienia krwi (definiowany jako wartość poniżej 140/90 mmHg); w dwóch badaniach RCT, w których przeprowadzono analizę statystyczną, wykazano, że stosowanie FDC wiąże się z większą szansą na uzyskanie docelowego ciśnienia krwi w porównaniu z FEC; - w 16 badaniach raportowano zmiany ciśnienia krwi, w tym w 3 badaniach porównywano FDC względem FEC: w jednym z badań wykazano istotnie statystycznie większą redukcję ciśnienia krwi w wyniku stosowania FDC w porównaniu z FEC, w dwóch – brak różnic pomiędzy grupami. <u>Wyniki sercowo-naczyniowe i ocena śmiertelności</u> - w żadnym z badań nie oceniano wpływu terapii na punkty końcowe związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym; - w badaniu Simons i wsp. oszacowano HR dla ryzyka zgonu w ciągu 48 miesięcy dla porównania FDC vs FEC na 1,83 [95% CI: 1,55; 2,16], a HR dla przerwania terapii na 1,86 [95% CI: 1,74; 1,99]; jednocześnie autorzy zauważyli, że śmiertelność może być zawyżona ze względu na obecność czynników zakłócających; - w badaniu Verna i wsp. wykazano, że ryzyko zgonu jest istotnie statystycznie niższe w wyniku stosowania FDC względem FEC (HR=0,89; 95% CI: 0,81; 0,97, p<0,01); - w badaniu Tung i wsp. wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR=0,83; 95% CI: 0,73; 0,94, p<0,001), redukcję ryzyka niewydolności serca czy złośliwej arytmii w wyniku stosowania FDC w porównaniu z FEC. <u>Zdarzenia niepożądane</u> - w 15 badaniach raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; w tym w 5 badaniach dokonano porównania bezpieczeństwa stosowania FDC vs FEC w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych; w jednym z badań wykazano porównywalną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy FDC a FEC. Wnioski: Przestrzeganie zaleceń i (lub) wytrwałość w leczeniu były na ogół wyższe u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe w formie FDC w porównaniu z pacjentami stosującymi leczenie skojarzone lekami w osobnych tabletkach; jednakże różnice w metodyce oceny tych punktów końcowych utrudniały porównanie. Aby określić, czy zwiększone przestrzeganie zaleceń/wytrwałość w leczeniu obserwowane u pacjentów stosujących FDC prowadzi do poprawy kontroli ciśnienia krwi i/lub wyników sercowo-naczyniowych konieczne jest przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych badań specyficzne dedykowanych temu zagadnieniu
Baumgartner i wsp. 2020 [23] Ocena w skali AMSTAR II: niska	<u>Cel przeglądu:</u> Ocena wpływu FDC na stopień przestrzegania zaleceń przez pacjentów, w porównaniu z FEC.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Scopus do maja 2019 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji,	Kryteria włączenia do przeglądu spełniły 84 publikacje, w tym 67 dotyczących badań pierwotnych oraz 17 przeglądów systematycznych/meta-analiz. <u>Przeglądy systematyczne/meta-analizy</u> Zidentyfikowane przeglądy systematyczne/meta-analizy najczęściej dotyczyły zastosowania FDC i FEC w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z różnymi schorzeniami, w tym z nadciśnieniem tętniczym.	interwencji i poszukiwanych punktów końcowych; - przeszukano również bibliografie zidentyfikowanych publikacji; - włączano jedynie publikacje w języku angielskim, opublikowane od stycznia 2000 roku. Przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania pierwotne lub przeglądy systematyczne lub meta-analizy, dotyczące porównania stopnia przestrzegania zaleceń podczas stosowania FDC i FEC, w różnych schorzeniach (nie stosowano ograniczeń co do jednostki chorobowej); - włączano zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne, w których następowała zmiana leczenia u pacjentów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - badania/przeglądy, w których nie raportowano stopnia przestrzegania zaleceń, w tym badania, oceniające jedynie wytrzymałość w leczeniu.	Spośród zidentyfikowanych opracowań wtórnych w 13 (76%) wykazano większą korzyść ze stosowania FDC w porównaniu z FEC; w tym w 80% opracowań dedykowanych leczeniu nadciśnienia tętniczego. <u>Badania pierwotne</u> Spośród 67 zidentyfikowanych badań, 46% dedykowanych było leczeniu nadciśnienia tętniczego. W 61% badań porównywano efekty stosowania produktu złożonego dwuskładnikowego względem dwóch jego składowych stosowanych w postaci oddzielnych tabletek: - w ocenie stopnia przestrzegania zaleceń stosowano różne metody; najczęściej MPR (w 45% badań) i PDC (w 31 % badań); - w 84% badań wykazano istotnie statystycznie wyższy stopień przestrzegania zaleceń w wyniku stosowania FDC w porównaniu z FEC; - w 10% badań wykazano trend w stopniu przestrzegania zaleceń na korzyść FEC (ale różnica pomiędzy grupami nie uzyskała poziomu istotności statystycznej); - w 3% badań wykazano istotnie statystycznie wyższy stopień przestrzegania zaleceń w wyniku stosowania FEC w porównaniu z FDC. Wnioski: Przestrzeganie zaleceń można poprawić poprzez stosowanie FDC i prawdopodobnie dlatego rośnie zainteresowanie ich badaniem.
Mukete i wsp. 2016 [24] Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd badań dotyczących polipragmatyzacji u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Starsi pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, stosujący wiele leków jednocześnie.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, do maja 2015 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji, interwencji oraz przestrzegania zaleceń; - przeszukano również bibliografie zidentyfikowanych publikacji i przeglądów. <u>Kryteria włączenia badań:</u>	Nie podano konkretnej liczby badań włączonych do przeglądu. <u>W przeglądzie szeroko omówiono różne aspekty związane z polipragmatyzacją</u>, która wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, niewłaściwego zarządzania stosowanymi lekami w tym nieuwzględnienia interakcji międzylekowych. Znajomość leków wchodzących w interakcje ze znanymi lekami przeciwnadciśnieniowymi ma ogromne znaczenie dla uniknięcia lub ograniczenia zdarzeń niepożądanych, hospitalizacji i wydatków na opiekę zdrowotną. Aby uniknąć niewłaściwego zarządzania wieloma lekami, należy wdrożyć innowacyjne podejścia, takie jak stosowanie FDC, system czujników do polykiania, elektroniczny system przypomnień, audyty medyczne i włączenie farmaceuty w opiekę nad pacjentami.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		- badania dotyczące polipragmatyzacji u dorosłych, starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.	W przeglądzie omówiono korzyści ze stosowania FDC u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Koncepcja stosowania polipigułki okazała się ważną strategią mającą na celu poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich oraz zmniejszenie kosztów, u pacjentów wymagających stosowania wielu leków, w celu osiągnięcia docelowego efektu terapii i poprawy wyników leczenia. Towarzystwa naukowe takie jak <i>European Society of Hypertension</i> oraz <i>European Society of Cardiology</i> opowiadają się za stosowaniem FDC, ponieważ zmniejszają one obciążenie pacjenta liczbą przyjmowanych tabletek i poprawiają długoterminowe przestrzeganie zaleceń. Meta-analiza obejmująca około 40 000 pacjentów z nadciśnieniem wykazała, że stosowanie FDC wiązało się z lepszym przestrzeganiem zaleceń, wytrwałością w leczeniu i niższymi kosztami opieki zdrowotnej ze wszystkich przyczyn, w porównaniu z FEC. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosowanie FDC znacząco obniża ciśnienie krwi, zmniejsza ryzyko zdarzeń/działania niepożądanych, poprawia przestrzeganie zaleceń, zmniejsza koszty opieki zdrowotnej i potencjalnie poprawia wyniki sercowo-naczyniowe. Wnioski: Stosowanie FDC w porównaniu z FEC zwiększa stopień przestrzegania zaleceń przez pacjentów i poprawia efekty terapii.
Carbajal i wsp. 2023 [25] Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	<u>Cel przeglądu:</u> Omówienie różnic w wynikach sercowo-naczyniowych pomiędzy pacjentami z nadciśnieniem tętniczym, stosującymi FDC vs FEC. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed od lutego 2011 roku do kwietnia 2023 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji, interwencji i punktów końcowych. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania pierwotne, przeprowadzone w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w których porównywano hipotensyjne FDC vs FEC (z analogiczną liczbą leków tych samych klas co FDC, ale w osobnych tabletkach), w zakresie wyników sercowo-naczyniowych lub śmiertelności. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - badania, w których uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i innymi specyficznymi schorzeniami (np. przewlekłą niewydolnością nerek,	Kryteria włączenia do przeglądu spełniło 10 badań (żadne z badań nie było RCT). W większości badań oceniano terapię dwoma lekami hipotensyjnymi, głównie ARB lub ACEi z blokerami kanału wapniowego lub diuretykami. W opracowaniu omówiono szczegółowo wyniki każdego ze zidentyfikowanych badań; przestrzeganie zaleceń lekarskich było wyższe w przypadku stosowania FDC, ale wyników nie korygowano pod kątem wytrwałości w leczeniu. Stosowanie FDC wiązało się z lepszymi wynikami sercowo-naczyniowymi, w tym niższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (udar, zawału, niewydolności serca), hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, czy śmiertelności. Ograniczeniem zidentyfikowanych badań był ich nierandomizowany charakter i wynikające z niego potencjalne możliwości wystąpienia błędów czy różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów. Co więcej, nie dowodów z badań RCT na to, że sekwencja FDC → większy stopień przestrzegania zaleceń → większa redukcja ciśnienia krwi → lepsza kontrola ciśnienia krwi → redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność jest spełniona. Dlatego też, aby zmniejszyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, rozsądne wydaje się nie tylko zalecenie szerokiego stosowania FDC, ale także zalecanie bardziej kompleksowych środków, które mogą poprawić przestrzeganie zaleceń podczas przewlekłego leczenia. Wnioski: Wydaje się, że stosowanie FDC w porównaniu z FEC zwiększa stopień przestrzegania zaleceń przez pacjentów, ale zasadne jest przeprowadzenie dużych, dobrze

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		cukrzycą, opornym nadciśnieniem itp.) i badania, w których jednocześnie z terapią hipotensyjną stosowano inne leki (np. statyny, aspirynę itp.).	zaprojektowanych badań randomizowanych w celu jednoznacznego potwierdzenia wpływu na wyniki sercowo-naczyniowe.
Gottwald-Hostalek i wsp. 2023 [26] Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd obciążenia nadciśnieniem tętniczym w różnych krajach (Chinach, USA i krajach europejskich) i podsumowanie danych dotyczących zastosowania różnych FDC zawierających leki hipotensyjne. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji, interwencji, rodzaju badań i stopnia przestrzegania zaleceń; - dodatkowo przeszukano referencje zidentyfikowanych publikacji oraz osobistą bibliografię Autora przeglądu. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - meta-analizy, badania pierwotne i badania opierające się na wynikach z baz danych dotyczące stosowania się do zaleceń terapii przez pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym porównania efektów stosowania FDC vs FEC. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.	Nie podano dokładnej liczby publikacji uwzględnionych w przeglądzie. W opracowaniu omówiono problem nadciśnienia tętniczego w Europie, Chinach i USA, a także dokonano przeglądu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących farmakologicznego leczenia tej jednostki chorobowej. Opisano także użyteczność kliniczną produktów złożonych, omawiając szczegółowo wyniki przeglądów systematycznych z meta-analizą Parati i wsp. 2021 [17], Weisser i wsp. 2020 [18] oraz bez meta-analizy Tsioufis i wsp. 2020 [22], które zostały również włączone do niniejszej analizy klinicznej. Większość dowodów klinicznych potwierdza zalecenia europejskich wytycznych dotyczące rozpoczynania terapii przeciwnadciśnieniowej od FDC (w większości przypadków), ponieważ liczne badania i meta-analizy potwierdziły, że takie podejście prawdopodobnie zapewni lepszą skuteczność przeciwnadciśnieniową i wyższy poziom przestrzegania zaleceń/wytrwałość w terapii w porównaniu z podawaniem FEC. Dostępnych jest wiele kombinacji różnych leków hipotensyjnych, co zapewnia elastyczność w przepisywaniu np. leków przeciwnadciśnieniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub niewydolnością serca czy z przewlekłą chorobą nerek (którzy wymagają terapii ACEi-CCB lub ARB-CCB). Jako ograniczenie stosowania FDC często wymieniano brak możliwości oddzielnego zwiększania dawki poszczególnych składników schematu leczenia. Jednakże zakres mocy tabletek dostępny dla większości FDC zwykle umożliwia zmianę tabletek, w których zwiększa się dawkę tylko jednego składnika. Wytyczne zdecydowanie zalecają stosowanie leków hipotensyjnych podawanych raz dziennie, zapewniających całodobową kontrolę ciśnienia krwi. Wnioski: Stosowanie FDC w leczeniu nadciśnienia tętniczego pozwala zoptymalizować przestrzeganie zaleceń terapeutycznych i prawdopodobnie prowadzi do lepszej kontroli ciśnienia krwi w porównaniu z FEC. Istnieją mocne dowody potwierdzające zalecenia z aktualnych wytycznych europejskich, dotyczące rozpoczynania leczenia hipotensyjnego za pomocą FDC u większości osób z nadciśnieniem tętniczym.
Hostalek-Gottwald i wsp. 2022 [27] Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	<u>Cel przeglądu:</u> Omówienie efektów terapii nadciśnienia tętniczego z zastosowaniem FDC zawierającego amlodypinę i bisoprolol.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline, PubMed od 1 stycznia 2016 roku do stycznia 2022 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji, interwencji oraz FDC;	Kryteria włączenia do przeglądu spełniły 4 badania, w tym 2 badania RCT, jedno badanie obserwacyjne i jedno porównanie pośrednie. Wszystkie cztery badania potwierdziły skuteczność FDC zawierającego bisoprolol i amlodypinę w leczeniu nadciśnienia tętniczego, podkreślając klinicznie znaczące obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz wysoki poziom przestrzegania zaleceń

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym.	- przeanalizowano referencje z przeglądu systematycznego o podobnej tematyce, opublikowane do 2015 roku. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania pierwotne, dotyczące zastosowania terapii skojarzonej amlodypiną i bisoprololem w postaci FDC, która zastępowała wcześniejsze stosowanie tych leków w postaci osobnych tabletek lub była stosowana w drugiej linii leczenia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.	lekarskich. W badaniu RCT wykazano przewagę FDC nad monoterapią w kontroli ciśnienia krwi i pozytywny profil bezpieczeństwa. W dużym badaniu kohortowym oceniającym stosowanie FDC zawierającego bisoprolol i amlodypinę w codziennej praktyce, wysoki stopień przestrzegania zaleceń przełożył się na poprawę ciśnienia krwi i kontrolę częstości akcji serca w porównaniu do wartości wyjściowych. W badaniu tym pacjenci leczeni amlodypiną i bisoprololem w postaci osobnych tabletek, zostali przedstawieni na FDC o takim samym składzie. Stopień przestrzegania zaleceń lekarskich w wyniku stosowania FDC był blisko 2,2 raza większy w porównaniu z FEC. Lepsze przestrzeganie zaleceń wiązało się z poprawą kontroli wcześniej podwyższonego ciśnienia krwi. Zaobserwowano znaczne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z wartością wyjściową po 6 miesiącach. Warto zauważyć, że na początku badania 30% pacjentów (n = 3664) nie miało kontrolowanego ciśnienia krwi; po 6 miesiącach leczenia jedynie 1% pacjentów (n = 130) miało niewystarczająco kontrolowane ciśnienie krwi. Może to wynikać z wysokiego wskaźnika przestrzegania zaleceń w trakcie stosowania FDC. Wnioski: Stosowanie FDC w porównaniu z FEC zwiększa stopień przestrzegania zaleceń przez pacjentów i poprawia efekty terapii.
Izeogu i wsp. 2020 [28] Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	<u>Cel przeglądu:</u> Omówienie najnowszych sposobów/interwencji poprawiających stopień przestrzegania zaleceń lekarskich u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, OVID Medline, EMBASE, Web of Science oraz Cochrane Central od 1 stycznia 2017 roku do 17 marca 2020 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji, interwencji i poszukiwanych punktów końcowych; - dodatkowo przeszukano bibliografie innych przeglądów systematycznych i meta-analiz. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów (≥18 lat) z wysokim ciśnieniem krwi lub nadciśnieniem tętniczym, stosujących leki hipotensyjne; - badania oceniające stopień przestrzegania zaleceń w odniesieniu do stosowania leków hipotensyjnych; - pierwotne badania zaprojektowane w celu oceny poprawy stopnia	Kryteria włączenia do przeglądu spełniły 42 badania, spośród których większość była RCT lub retrospektywna, kohortowa. Okres obserwacji we włączonych badaniach wahał się od 1 miesiąca do 5 lat. W opracowaniu omówiono różne sposoby mające na celu poprawę stosowania się do zaleceń przez pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, na podstawie wyników z włączonych badań, w tym: narzędzie eHealth, sposoby upraszczania schematów leczenia (w tym FDC), poradnictwo behawioralne, opcje związane ze zmianami w systemie opieki zdrowotnej czy monitoringiem terapii. Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej omówiono aspekty z opracowania Izeogu i wsp. 2020 [28] dotyczące zastosowania FDC. We wszystkich z 8 włączonych badań wykazano istotną statystycznie poprawę stopnia przestrzegania zaleceń, w wyniku uproszczenia schematu leczenia; a do najczęstszych metod stosowanych w tym celu należało przepisywanie pacjentom FDC, aby zredukować liczbę stosowanych tabletek w ciągu doby. We wszystkich pięciu badaniach oceniających skuteczność FDC wykazano pozytywny wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich w porównaniu z grupą kontrolną tj. stosowaniem FEC, niezależnie od metody oceny stopnia przestrzegania zaleceń.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		przestrzegania zaleceń u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym; - włączano zarówno badania RCT jak i nierandomizowane, oceniające różne interwencje, mające na celu poprawę stosowania się do zaleceń. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - badania nieoceniające stopnia przestrzegania zaleceń/wytrwałości w terapii; - badania przekrojowe.	Wnioski: Stosowanie FDC w porównaniu z FEC zwiększa stopień przestrzegania zaleceń przez pacjentów.
Paoli i wsp. 2024 [29] Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd dotyczący zastosowania FDC, na podstawie badań klinicznych, badań z rzeczywistej praktyki klinicznej, badań dotyczących jakości życia związanych ze zdrowiem oraz oceny ekonomicznej. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z różnymi schorzeniami, w tym z nadciśnieniem tętniczym.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Cochrane, American College of Physicians Journal Club, National Health Service Economic Evaluation Database, Econ-Lit, Embase, oraz Ovid MEDLINE (od stycznia 2001 roku do grudnia 2021 roku), z zastosowaniem odpowiednich słów kluczowych odnoszących się do interwencji. Przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA. <u>Kryteria włączenia badań z rzeczywistej praktyki klinicznej i przeglądów systematycznych:</u> - badania/przeglądy w dowolnej populacji pacjentów, dotyczące zastosowania FDC w porównaniu z FEC, opublikowane od 2021 roku; - punkty końcowe: jakiegokolwiek dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz przestrzegania zaleceń, opublikowane w języku angielskim, przeprowadzone w USA, Kanadzie, Australii lub Unii Europejskiej. <u>Kryteria włączenia badań klinicznych:</u>	Do przeglądu włączono 109 publikacji, w tym 44 badania (w tym 34 retrospektywne obserwacyjne i 6 prospektywne obserwacyjne badania) dotyczyły aspektów związanych ze stopniem przestrzegania zaleceń (persistence, compliance) oraz wynikami klinicznymi. Nadciśnienie tętnicze było jedną z najczęściej badanych wskazań klinicznych w badaniach typu Real-World Evidence (RWE), obejmując 19 spośród 23 analizowanych badań dotyczących chorób sercowo-naczyniowych <u>Wyniki w zakresie przestrzegania zaleceń (adherence) i wytrwałości w leczeniu (persistence)</u> - przestrzeganie zaleceń: w badaniach z rzeczywistej praktyki klinicznej stwierdzono, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczenie FDC (SPC) wiązało się ze znacznie wyższym przestrzeganiem zaleceń niż w przypadku politerapii, np. w badaniu retrospektywnym obejmującym pacjentów z nadciśnieniem, u których zastosowano walsartan plus hydrochlorotiazyd, przestrzeganie zaleceń było wyższe w grupie SPCw porównaniu z grupą stosującą politerapię w postaci osobnych produktów. - wytrwałość w leczeniu: we wszystkich 18 badaniach tego aspektu, raportowano wyższą wytrwałość przy stosowaniu stałych kombinacji dawek (FDC), w tym SPC. W dużym badaniu retrospektywnym, w którym analizowano 81 958 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, wytrwałość w leczeniu była o 16% do 42% wyższa u pacjentów przyjmujących FDC w porównaniu z politerapią. Średnia 1-rocza wytrwałość w leczeniu dla produktów złożonych wynosiła 51,9%, podczas gdy dla politerapii 31,5%. <u>Wyniki kliniczne</u> W badaniach dotyczących nadciśnienia tętniczego i innych chorób sercowo-naczyniowych stwierdzono pozytywne wyniki kliniczne w 14 z 17 analizowanych badań. W odniesieniu do nadciśnienia tętniczego, istotnie poprawione wyniki kliniczne zaobserwowane przy stosowaniu SPC obejmowały: - kontrolę ciśnienia krwi: kilka badań wykazało poprawę skurczowego ciśnienia krwi (SBP) i/lub rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP) w grupie SPC;

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		- dowolna populacja pacjentów z przewlekłymi schorzeniami; - porównanie FDC z FEC; - punkty końcowe: jakiejkolwiek dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa, wyniki raportowane przez pacjentów oraz przestrzegania zaleceń, opublikowane w języku angielskim; - badania RCT lub inne kliniczne. <u>Badania dotyczące aspektów ekonomicznych:</u> - w dowolnej populacji pacjentów, dotyczące porównania FDC z FEC; - punkty końcowe dotyczące kosztów pośrednich, bezpośrednich wykorzystania zasobów służby zdrowia, użyteczności, wpływu na budżet itp.; - badania interwencyjne, z rzeczywistej praktyki klinicznej i oceny ekonomicznej, od 2021 roku, opublikowane w języku angielskim. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - opisy przypadków, serii przypadków, publikacje w języku innym niż angielski.	- zmniejszenie potrzeby dodawania kolejnych leków: zaobserwowano zmniejszoną potrzebę stosowania dodatkowych leków u pacjentów przyjmujących SPC; - śmiertelność: jedno badanie w ramach projektu START (obejmujące pacjentów z nadciśnieniem) wykazało, że koncepcja jednej tabletki prowadzi do poprawy trwałości leczenia, wyników klinicznych oraz zmniejszenia śmiertelności z jakiejkolwiek przyczyny; - związek z przestrzeganiem zaleceń: sześć badań wykazało istotny statystycznie związek między poprawą wyników klinicznych a poprawą przestrzegania zaleceń, compliance lub wytrwałością leczenia. Podsumowanie: Dowody z RWE i badań ekonomicznych zdecydowanie przemawiały za stosowaniem FDC, podczas gdy wyniki badań klinicznych wykazały częściej na podobne efekty stosowania FDC i FEC. Może to wynikać z procedur badań klinicznych mających na celu maksymalizację przestrzegania zaleceń.

ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB – antagoniści receptora angiotensyny II; sartany; CCB – bloker kanału wapniowego; FDC - produkt złożony, o ustalonej dawce (ang. *Fixed-Dose Combination*), FEC - stosowanie dwóch (lub więcej) leków w postaci osobnych tabletek; politerapia (ang. *free-equivalent combination*); MPR – wskaźnik posiadania leku (ang. *Medication Possession Ratio*); PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*; RCT - randomizowane badanie kliniczne.

16.7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO RAMIPRYL I BISOPROLOL

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego ramipryl z bisoprololem, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (jeśli takie zidentyfikowano).

Charakterystyka Produktu Leczniczego Ramizek Plus® [32]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane bisoprololu to ból głowy, zawroty głowy, nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie, zimne kończyny, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcia, osłabienie i uczucie zmęczenia.

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy, suchy kaszel oraz reakcje spowodowane niedociśnieniem. Do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia/agranulocytoza.

Podczas badań klinicznych i (lub) stosowania po wprowadzeniu do obrotu bisoprololu lub ramiprylu stosowanych oddzielnie i sklasyfikowanych zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów MedDRA i z następującą częstością występowania obserwowano następujące działania niepożądane: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 76. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem bisoprololu i ramiprylu [32].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Bisoprolol	Ramipryl
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	-	Niezbyt często
	Agranulocytoza	-	Rzadko
	Pancytopenia	-	Nieznana
	Leukopenia	-	Rzadko
	Neutropenia	-	Rzadko
	Małopłytkowość	-	Rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH	-	Nieznana
	Hipoglikemia	-	Nieznana

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Bisoprolol	Ramipryl
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia potasu we krwi, odwracalne po odstawieniu	-	Często
	Zmniejszenie stężenia sodu we krwi	-	Nieznana
	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	-	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju	-	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często	-
	Koszmary senne, omamy	Rzadko	-
	Splątanie	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	-	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	-	Niezbyt często
	Parestezja	-	Niezbyt często
	Senność	-	Niezbyt często
	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny	-	Nieznana
	Omdlenie	Rzadko	Często
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	-	Niezbyt często
	Zmniejszone wydzielanie łez (do rozważenia, jeśli pacjent używa soczewek kontaktowych)	Rzadko	-
	Zapalenie spojówek	Bardzo rzadko	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	-	Rzadko
	Zaburzenia słuchu	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	-	Niezbyt często
	Częstoskurcz	-	Niezbyt często
	Bradykardia	Bardzo często	-
	Nasilenie niewydolności serca	Często	-
	Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego	Niezbyt często	-
	Zaburzenia rytmu serca	-	Niezbyt często
	Dławica piersiowa	-	Niezbyt często
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka	-	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze i skutki związane z niedociśnieniem	Często	Często
	Wrażenie ziębnienia lub drętwienia kończyn	Często	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Bisoprolol	Ramipryl
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	-	Rzadko
	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)	-	Niezbyt często
	Objaw Raynauda	-	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	-	Często
	Duszność	-	Często
	Skurcz oskrzeli, w tym nasilenie astmy	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zapalenie oskrzeli	-	Często
	Zapalenie zatok	-	Często
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	-	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	Niezbyt często
	Zaparcia	Często	Często
	Biegunka	Często	Często
	Nudności	Często	Często
	Wymioty	Często	Często
	Niestrawność	-	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	-	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	-	Bardzo rzadko
	Aftowe zapalenie jamy ustnej	-	Nieznana
	Zapalenie języka	-	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby	Rzadko	Nieznana
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny sprzężonej	-	Niezbyt często
	Żółtaczka cholestatyczna	-	Rzadko
	Uszkodzenie komórek wątroby	-	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	-	Często
	Świąd	-	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani	-	Niezbyt często
	Pokrzywka	-	Rzadko
	Reakcje nadwrażliwości na światło	-	Bardzo rzadko
	Nadmierna potliwość	-	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), wysypka)	Rzadko	-
	Nasilenie łuszczycy	-	Nieznana
	Rumień wielopostaciowy	-	Nieznana

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Bisoprolol	Ramipryl
	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka Zespół Stevensa-Johnsona	-	Nieznana
	Łuszczyca, wysypka o typie pęcherzycy lub liszaj na skórze lub błonach śluzowych, łysienie	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Często
	Oslabienie mięśni	Niezbyt często	-
	Ból stawów	-	Niezbyt często
	Ból mięśni	-	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Zwiększone oddawanie moczu	-	Niezbyt często
	Nasilenie występującego wcześniej białkomoczu	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenie erekcji	-	Niezbyt często
	Zaburzenia potencji	Rzadko	-
	Zmniejszenie libido	-	Niezbyt często
	Ginekomastia	-	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Często	Często
	Uczucie zmęczenia	Często	Często
	Ból w klatce piersiowej	-	Często
	Obrzęki obwodowe	-	Niezbyt często
	Gorączka	-	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	-	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	-	Niezbyt często
	Zwiększone stężenia triglicerydów	Rzadko	-
	Zmniejszone stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu	-	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwwątrobowych	-	Nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)	-	Nieznana

Przedawkowanie

Brak informacji na temat przedawkowania produktu Ramizek Plus u ludzi.

Bisoprolol

Objawy: Ogólnie, najczęstsze objawy przedawkowania leków beta-adrenolitycznych to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas zgłoszono kilka przypadków przedawkowania (maksymalnie: 2000 mg) bisoprololu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową, u których wystąpiła bradykardia i (lub) niedociśnienie tętnicze; wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia. Istnieją znaczne, indywidualne różnice dotyczące wrażliwości na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu; prawdopodobnie pacjenci z niewydolnością serca są bardzo wrażliwi.

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie bisoprololem oraz zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe. Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy. Na podstawie spodziewanego działania farmakologicznego oraz zaleceń dla innych beta-adrenolityków należy rozważyć następujące postępowanie, o ile jest to uzasadnione klinicznie.

Bradykardia: Podać dożylnie atropinę. Jeśli reakcja jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych przypadkach może być konieczne przezżylnie wszczęcie stymulatora serca.

Niedociśnienie tętnicze: Należy podać dożylnie płyny i leki obkurczające naczynia. Korzystne może być dożylnie podanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia): Należy monitorować stan pacjenta i podać izoprenalinę we wlewie dożylnym lub przezżylnie wszczęć stymulator serca.

Ostre pogorszenie niewydolności serca: Podać dożylne leki moczopędne, leki o działaniu inotropowym dodatnim, leki rozszerzające naczynia.

Skurcz oskrzeli: Podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, beta2-sympatykomimetyki i (lub) aminofilina.

Hipoglikemia: Podać dożylnie glukozę.

Ramipryl

Objawy: Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Postępowanie: Pacjentów należy ściśle monitorować, a leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący. Zalecane postępowanie to przede wszystkim detoksykacja (płukanie żołądka, podanie adsorbentów) oraz działania mające na celu przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów alfa1-adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest słabo usuwany z krążenia ogólnego podczas hemodializy.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania związane z każdym składnikiem

odnoszą się do leku Ramizek Plus.

Populacje szczególne

Ciąża

- Stosowania inhibitorów ACE, takich jak ramipryl lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. O ile kontynuowanie leczenia inhibitorami ACE/AIIRA nie zostanie uznane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami ACE/AIIRA należy natychmiast przerwać, a w razie konieczności należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Pacjenci narażeni na szczególne ryzyko niedociśnienia

- *Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron*

Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS) są narażeni na ryzyko ostrego, znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego oraz pogorszenia czynności nerek w związku z zahamowaniem ACE, szczególnie w przypadku, gdy inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk zostaną podane po raz pierwszy lub przy pierwszym zwiększeniu dawki. Należy spodziewać się znacznej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i zapewnić odpowiedni nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, na przykład u pacjentów:

- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym;
- z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca;
- z hemodynamicznie istotnym utrudnieniem napływu lub odpływu z lewej komory (np. zwężeniem zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej);
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą sprawną nerką;
- z istniejącym lub mogącym wystąpić niedoborem płynów lub soli (w tym pacjentów przyjmujących leki moczopędne);
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem;
- poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie.

Z reguły zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia skorygować odwodnienie, hipowolemię oraz niedobór soli (jednak u pacjentów z niewydolnością serca takie postępowanie należy dokładnie rozważyć pod kątem ryzyka przeciążenia objętościowego).

- *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron*

Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii i osłabienia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Z tego względu nie zaleca się podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-

aldosteron (RAA) poprzez skojarzone stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu.

Jeżeli leczenie z zastosowaniem podwójnej blokady jest uważane za absolutnie konieczne, powinno ono odbywać się wyłącznie pod nadzorem specjalisty i z częstym i ścisłym monitorowaniem czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia krwi. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

- *Pacjenci z przemijającą lub utrwaloną niewydolnością serca po zawale mięśnia sercowego*
- *Pacjenci z grupy ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia.*

Na początku leczenia wymagany jest szczególny nadzór medyczny.

- *Osoby w podeszłym wieku.*

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek należy ocenić przed leczeniem i w jego trakcie oraz odpowiednio dostosować dawkowanie, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. Szczególnie uważna kontrola jest konieczna w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Istnieje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano przypadki obrzęku naczynioruchowego. Stosowanie inhibitorów ACE w skojarzeniu z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Leczenia sakubitrylem/walsartanem nie wolno rozpoczynać wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki ramiprylu. Leczenia ramiprylem nie wolno rozpoczynać wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu.

Stosowanie inhibitorów ACE w skojarzeniu z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez). U pacjentów przyjmujących już inhibitor ACE należy zachować ostrożność, rozpoczynając stosowanie racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) i wildagliptyny. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit. U pacjentów tych występował ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez). W przypadku obrzęku naczynioruchowego ramipryl należy odstawić. Należy niezwłocznie wdrożyć terapię ratunkową. Pacjent powinien być pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin i wypisany po całkowitym ustąpieniu objawów.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

W przypadku zahamowania ACE zwiększa się ryzyko oraz nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergenów. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano hiperkaliemię. Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Efekt ten zwykle nie jest znaczący u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w wieku >70 lat, z niewyrównaną cukrzycą, stanami takimi jak odwodnienie, ostra dekompensacja niewydolności serca, kwasica metaboliczna i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym zamienniki soli kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprim lub ko-trimoksazol, znany również jako trimetoprim/sulfametoksazol, a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny może wystąpić hiperkaliemia. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE należy ostrożnie stosować leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny oraz kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek.

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) i spowodowaną nim hiponatremię. Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy u osób w podeszłym wieku i innych pacjentów z ryzykiem hiponatremii.

Neutropenia/agranulocytoza

W rzadkich przypadkach obserwowano neutropenię/agranulocytozę, jak również małopłytkowość i niedokrwistość; zgłaszano także depresję szpiku kostnego. Zaleca się kontrolowanie liczby leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze monitorowanie zaleca się na początku leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącymi kolagenozami (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną), a także u wszystkich pacjentów leczonych innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany w morfologii krwi.

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Charakterystyczny kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany stosowaniem inhibitora ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu. Leczenie skojarzone z antagonistami wapnia, lekami przeciwwątrobnymi klasy I i lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo. Zasadniczo nie zaleca się stosowania bisoprololu w skojarzeniu z antagonistami wapnia typu werapamilu lub diltiazemu, lekami przeciwwątrobnymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo.

Przerwanie leczenia

Należy unikać nagłego przerwania leczenia beta-adrenolitykiem, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, ponieważ może to prowadzić do przejściowego pogorszenia stanu serca. Dawkowanie należy zmniejszać stopniowo, dostosowując poszczególne składniki indywidualnie, najlepiej w ciągu dwóch tygodni, jednocześnie w razie konieczności rozpoczynając terapię zastępczą.

Bradykardia

Jeśli w trakcie leczenia częstość akcji serca w spoczynku spadnie poniżej 50-55 uderzeń na minutę, a u pacjenta wystąpią objawy związane z bradykardią, dawkę leku Ramizek Plus należy zmniejszyć, dostosowując poszczególne składniki indywidualnie z odpowiednią dawką bisoprololu.

Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia

Biorąc pod uwagę ich negatywne działanie dromotropowe, beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

Dławica piersiowa typu Prinzmetala

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (beta-adrenolityki) mogą zwiększać liczbę i czas trwania epizodów dusznicy bolesnej u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala. Stosowanie selektywnych leków blokujących receptory adrenergiczne beta1 jest możliwe w łagodnych przypadkach i tylko w połączeniu z lekami rozszerzającymi naczynia.

Skurcz oskrzeli (astma oskrzelowa, obturacyjne choroby dróg oddechowych)

W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc, które mogą powodować objawy, należy jednocześnie stosować leczenie rozszerzające oskrzela. Sporadycznie może wystąpić zwiększenie oporu dróg oddechowych, gdy beta-adrenolityki stosowane są u pacjentów z astmą, dlatego konieczne może być zwiększenie dawki leków pobudzających receptory adrenergiczne beta2.

Pacjenci z cukrzycą

Zaleca się ostrożność podczas stosowania leku Ramizek Plus u pacjentów z cukrzycą, u których występują duże wahania stężenia glukozy we krwi. Objawy hipoglikemii mogą być maskowane przez beta-adrenolityki.

Ścisły post

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów stosujących ścisły post.

Choroba zarostowa tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial occlusive disease, PAOD)

Leki beta-adrenolityczne mogą zaostrzać objawy, zwłaszcza na początku leczenia.

Znieczulenie

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu blokada receptorów beta zmniejsza częstość występowania zaburzeń rytmu serca i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas indukcji znieczulenia i intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się kontynuację podtrzymującej blokady receptorów beta w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi mieć świadomość istnienia blokady receptorów beta ze względu na możliwość interakcji z innymi lekami, które mogą prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii i zmniejszonej zdolności odruchów do kompensacji utraty krwi. Jeśli odstawienie beta-adrenolityków przed zabiegiem chirurgicznym zostanie uznane za konieczne, należy to robić stopniowo i zakończyć około 48 godzin przed znieczuleniem. U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie ramipryl może blokować tworzenie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać dzień przed zabiegiem. Jeśli wystąpi niedociśnienie, które uważa się za spowodowane tym mechanizmem, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości podawanych płynów.

Łuszczyca

Pacjenci z łuszczycą lub z łuszczycą w wywiadzie powinni otrzymywać beta-adrenolityki dopiero po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka.

Guz chromochłonny nadnerczy

U pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym guzem chromochłonnym nadnerczy bisoprolol należy zawsze podawać w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory alfa.

Tyreotoksykoza

Podczas leczenia bisoprololem objawy tyreotoksykozy mogą być maskowane.

Niewydolność serca

Brak doświadczenia terapeutycznego w leczeniu niewydolności serca bisoprololem u pacjentów z następującymi chorobami i stanami:

- cukrzyca insulinozależna (typ I);
- ciężkie zaburzenia czynności nerek;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- kardiomiopatia restrykcyjna;
- wrodzona wada serca;
- hemodynamicznie istotna organiczna wada zastawek;
- zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Laktoza

Ramizek Plus zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Lek Ramizek Plus zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z większą częstością występowania działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek), w porównaniu z zastosowaniem leku działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron w monoterapii.

Sakubitryl/walsartan

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ono ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Leczenia ramiprylem nie wolno rozpoczynać przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu. Leczenia sakubitrylem/walsartanem nie wolno rozpoczynać przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu.

Procedury pozaustrojowe

Procedury pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ładunku ujemnym, takie jak dializa lub hemofiltracja z zastosowaniem niektórych błon wysokoprzepływowych (np. błon z poliakrylonitrylu) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu z powodu

zwiększonego ryzyka ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych. Jeżeli leczenie takie jest konieczne, należy rozważyć użycie innego typu błony dializacyjnej lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Chociaż stężenie potasu w surowicy zwykle pozostaje w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania ramiprylu z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jako diuretyk oszczędzający potas, tak jak amilorid. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania ramiprylu z wyżej wymienionymi lekami. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z cyklosporyną może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z heparyną może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, środki znieczulające, spożycie bardzo dużej ilości alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna)

Należy spodziewać się nasilenia ryzyka niedociśnienia.

Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać liczbę krwinek

Zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji hematologicznych.

Sole litu

Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, co może powodować zwiększenie toksyczności litu. Należy kontrolować stężenie litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina

Jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych może nasilać działanie obniżające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Zjawisko to wydawało się bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednoczesne podawanie bisoprololu z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi może nasilać działanie obniżające stężenie cukru we krwi. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii. Zaleca się *kontrolowanie* stężenia glukozy we krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy

Jednoczesne stosowanie leku Ramizek Plus i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 i nieselektywnych NLPZ) może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie bisoprololu i ramiprylu. Ponadto jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek i nasilenia kalemii. Leki te stosowane jednocześnie należy podawać ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni; należy też rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo.

Racekadotryl: inhibitory mTOR

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne / leki przeciwpsychotyczne / leki znieczulające

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z niektórymi lekami znieczulającymi, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwpsychotycznymi może spowodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego. Jednoczesne stosowanie bisoprololu z lekami znieczulającymi może prowadzić do zmniejszenia odruchowej tachykardii i zwiększonego ryzyka niedociśnienia.

Sympatykomimetyki

Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu leków. Leki sympatykomimetyczne, które pobudzają zarówno receptory beta-, jak i alfa-adrenergiczne (np. norepinefryna, epinefryna): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawnić ich działanie zwężające naczynia, za pośrednictwem receptora alfa-adrenergicznego, prowadzące do zwiększenia ciśnienia tętniczego oraz do zaostrzenia chromania przestankowego. Takie interakcje uważa się za bardziej prawdopodobne w przypadku niewybiórczych beta-adrenolityków. Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, takie jak klonidyna i inne (np. metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna)

Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym może nasilić niewydolność serca poprzez zmniejszenie napięcia współczulnego (zmniejszenie częstości akcji serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń). Nagłe odstawienie leku, zwłaszcza przed zmniejszeniem dawki beta-adrenolityku, może zwiększyć ryzyko nadciśnienia „z odbicia”.

Leki przeciwaritmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon)

Możliwe zwiększenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz nasilenie działania inotropowego ujemnego.

Antagoniści wapnia typu werapamilu i w mniejszym stopniu typu diltiazemu

Negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylne podanie werapamilu pacjentom leczonym beta-adrenolitykami może prowadzić do głębokiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego.

Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny, np. felodypina i amlodypina:

Jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia; nie można też wykluczyć zwiększonego ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór serca u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron)

Możliwe zwiększenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki parasympatykomimetyczne

Jednoczesne stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększać ryzyko wystąpienia bradykardii.

Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w leczeniu jaskry)

Jednoczesne stosowanie może nasilać działanie ogólnoustrojowe bisoprololu.

Glikozydy naparstnicy

Zwolnienie częstości akcji serca i wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Meflochina

Zwiększone ryzyko wystąpienia bradykardii.

Inhibitory monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B)

Nasilone działanie hipotensyjne leków beta-adrenolitycznych, ale również ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W oparciu o istniejące dane dotyczące pojedynczych składników lek Ramizek Plus nie jest zalecany do stosowania w pierwszym trymestrze ciąży i jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Bisoprolol

Działanie farmakologiczne bisoprololu może szkodliwie wpływać na ciążę i (lub) rozwój płodu lub noworodka (zmniejszenie przepływu przez łożysko, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem; u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia)). Jeśli leczenie beta-adrenolitykami jest konieczne, zaleca się stosowanie wybiórczych beta1-adrenolityków. Bisoprololu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli stosowanie bisoprololu zostanie uznane za konieczne, należy monitorować przepływ krwi przez łożysko i rozwój płodu. W razie niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu należy rozważyć inne leczenie. Noworodek musi pozostawać pod ścisłą obserwacją. Objawów hipoglikemii i bradykardii należy na ogół spodziewać się w pierwszych trzech dobach życia.

Ramipryl

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działań teratogennych po zastosowaniu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, choć nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile kontynuowanie leczenia inhibitorami ACE nie zostanie uznane za konieczne, leczenie pacjentek planujących ciążę należy zmienić na inne leki przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać, a w razie konieczności należy rozpocząć leczenie alternatywne. Stwierdzono, że narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia). W przypadku narażenia na inhibitory ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i czaszki płodu. Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Ramizek Plus w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy bisoprolol przenika do mleka ludzkiego. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania bisoprololu. Ponieważ nie są dostępne żadne dane dotyczące stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania ramiprylu w tym okresie i preferuje się inne produkty lecznicze o dokładniej określonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Wpływ na płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności po zastosowaniu leku Ramizek Plus.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Ramizek Plus nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem krwi, w szczególności na początku leczenia lub podczas zmiany produktów leku, a także w połączeniu z alkoholem. W rezultacie zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn może być zaburzona.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na jakikolwiek inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE);
- Ostra niewydolność serca lub podczas epizodów dekompensacji niewydolności serca wymagających stosowania dożylnych leków inotropowych;
- Wstrząs kardiogeny;
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (bez stymulatora serca);
- Zespół chorej zatoki;
- Blok zatokowo-predsionkowy;
- Objawowa bradykardia;
- Objawowe niedociśnienie;
- Ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc;
- Ciężkie postacie choroby zarostowej tętnic obwodowych lub ciężkie postacie zespołu Raynauda;
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy;
- Kwasica metaboliczna;
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE;
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży;
- Stosowanie leku Ramizek Plus w skojarzeniu z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$);
- Stosowanie w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan;

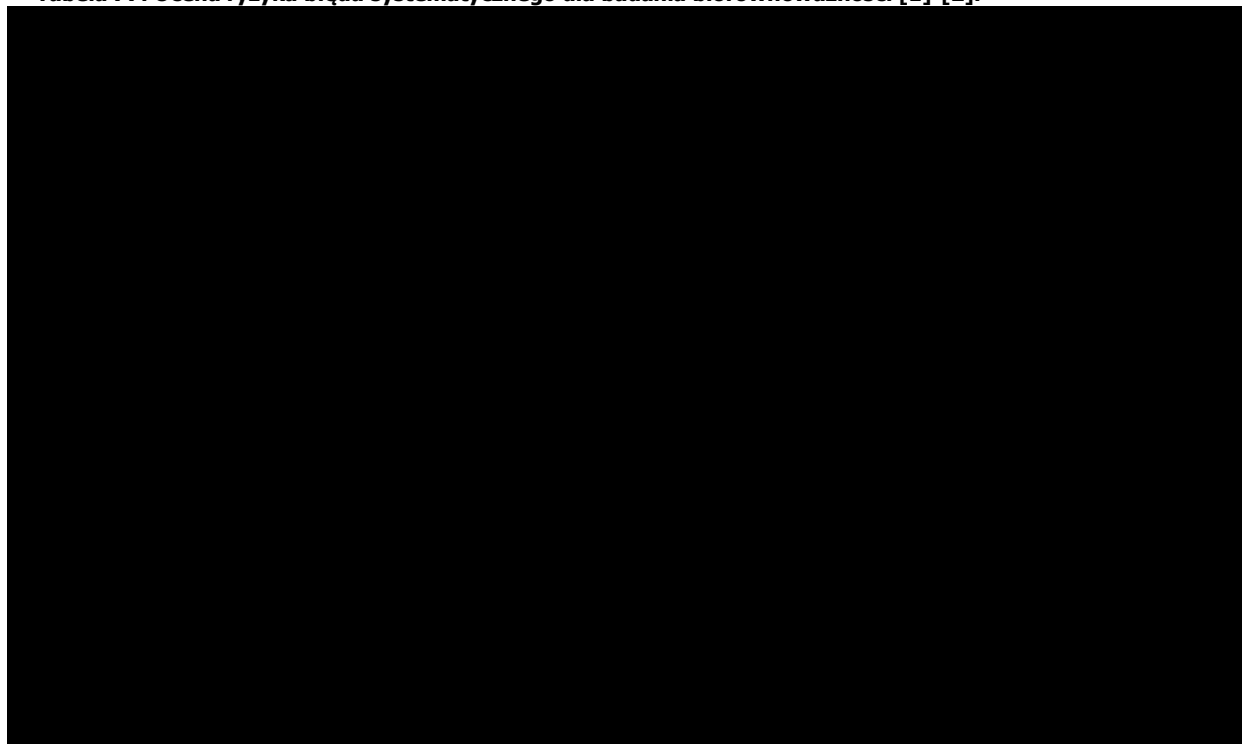
- Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami;
- Znaczące obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy do jedynej nerki.

16.8. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

Na stronach rejestrów badań klinicznych www.clinicaltrialsregister.eu/ oraz www.clinicaltrials.gov nie zidentyfikowano żadnych badań w toku (nieopublikowanych) dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprolol, w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

16.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 77. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania biorównoważności [1]-[2].



16.10. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 78. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie			RAM-BIS-NT [3]	Nikoghosyan i wsp. 2014/2015 [14]-[15]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)		
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	*	*
		Raportowanie przez samego chorego		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak		
		Nie	*	*
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na (podać najbardziej istotny czynnik):	* <u>stosowanie różnych schematów terapii hipotensyjnej</u>	* <u>stosowanie różnych schematów terapii hipotensyjnej</u>
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny		
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	*	
		Brak opisu		

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		RAM-BIS-NT [3]	Nikoghosyan i wsp. 2014/2015 [14]-[15]
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*
		Nie	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	*
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych	
		Brak informacji	*

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

16.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 79. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 część I.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Parati i wsp. 2020 [17]	Weisser i wsp. 2020 [18]	Kawalec i wsp. 2018 [19]	Du i wsp. 2018 [20]	Mallat i wsp. 2016 [21]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Parati i wsp. 2020 [17]	Weisser i wsp. 2020 [18]	Kawalec i wsp. 2018 [19]	Du i wsp. 2018 [20]	Mallat i wsp. 2016 [21]
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$);	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Parati i wsp. 2020 [17]	Weisser i wsp. 2020 [18]	Kawalec i wsp. 2018 [19]	Du i wsp. 2018 [20]	Mallat i wsp. 2016 [21]
	pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.						
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Parati i wsp. 2020 [17]	Weisser i wsp. 2020 [18]	Kawalec i wsp. 2018 [19]	Du i wsp. 2018 [20]	Mallat i wsp. 2016 [21]
[Kluczowa domena]	przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.						
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	NIE	TAK	TAK	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników?	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Parati i wsp. 2020 [17]	Weisser i wsp. 2020 [18]	Kawalec i wsp. 2018 [19]	Du i wsp. 2018 [20]	Mallat i wsp. 2016 [21]
[Kluczowa domena]	- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.						
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego,	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Parati i wsp. 2020 [17]	Weisser i wsp. 2020 [18]	Kawalec i wsp. 2018 [19]	Du i wsp. 2018 [20]	Mallat i wsp. 2016 [21]
[Kluczowa domena]	- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.						
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	WYSOKA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Parati i wsp. 2020 [17]	Weisser i wsp. 2020 [18]	Kawalec i wsp. 2018 [19]	Du i wsp. 2018 [20]	Mallat i wsp. 2016 [21]
	UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:						

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego, ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 80. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 część II.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tsioufis i wsp. 2020 [22]	Baumgartner i wsp. 2020 [23]	Mukete i wsp. 2016 [24]	Carbajal i wsp. 2023 [25]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tsioufis i wsp. 2020 [22]	Baumgartner i wsp. 2020 [23]	Mukete i wsp. 2016 [24]	Carbajal i wsp. 2023 [25]
	<u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.					
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań,	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tsioufis i wsp. 2020 [22]	Baumgartner i wsp. 2020 [23]	Mukete i wsp. 2016 [24]	Carbajal i wsp. 2023 [25]
	- przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.					
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.	TAK NIE	NIE (brak danych)	TAK	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	NIE	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencje,	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tsioufis i wsp. 2020 [22]	Baumgartner i wsp. 2020 [23]	Mukete i wsp. 2016 [24]	Carbajal i wsp. 2023 [25]
charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	- opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.					
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	TAK	NIE	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	TAK	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tsioufis i wsp. 2020 [22]	Baumgartner i wsp. 2020 [23]	Mukete i wsp. 2016 [24]	Carbajal i wsp. 2023 [25]
	<u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.					
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? <u>[Kluczowa domena]</u>	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT,	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tsioufis i wsp. 2020 [22]	Baumgartner i wsp. 2020 [23]	Mukete i wsp. 2016 [24]	Carbajal i wsp. 2023 [25]
	w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.					
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów,	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tsioufis i wsp. 2020 [22]	Baumgartner i wsp. 2020 [23]	Mukete i wsp. 2016 [24]	Carbajal i wsp. 2023 [25]
finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.					
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego, ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 81. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 część III.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Gottwald-Hostalek i wsp. 2023 [26]	Hostalek-Gottwald i wsp. 2022 [27]	Izeogu i wsp. 2020 [28]	Paoli i wsp. 2024 [29]	Dean i wsp. 2024 [30]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Gottwald-Hostalek i wsp. 2023 [26]	Hostalek-Gottwald i wsp. 2022 [27]	Izeogu i wsp. 2020 [28]	Paoli i wsp. 2024 [29]	Dean i wsp. 2024 [30]
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.	TAK NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań	TAK NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Gottwald-Hostalek i wsp. 2023 [26]	Hostalek-Gottwald i wsp. 2022 [27]	Izeogu i wsp. 2020 [28]	Paoli i wsp. 2024 [29]	Dean i wsp. 2024 [30]
	i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.						
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencję, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Gottwald-Hostalek i wsp. 2023 [26]	Hostalek-Gottwald i wsp. 2022 [27]	Izeogu i wsp. 2020 [28]	Paoli i wsp. 2024 [29]	Dean i wsp. 2024 [30]
systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT					
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Gottwald-Hostalek i wsp. 2023 [26]	Hostalek-Gottwald i wsp. 2022 [27]	Izeogu i wsp. 2020 [28]	Paoli i wsp. 2024 [29]	Dean i wsp. 2024 [30]
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> Tak, jeśli: - uzasadniono synteze danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> Tak, jeśli: - uzasadniono synteze danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Gottwald-Hostalek i wsp. 2023 [26]	Hostalek-Gottwald i wsp. 2022 [27]	Izeogu i wsp. 2020 [28]	Paoli i wsp. 2024 [29]	Dean i wsp. 2024 [30]
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd	WYSOKA UMIARKOWANA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Gottwald-Hostalek i wsp. 2023 [26]	Hostalek-Gottwald i wsp. 2022 [27]	Izeogu i wsp. 2020 [28]	Paoli i wsp. 2024 [29]	Dean i wsp. 2024 [30]
(wiarygodności) przeglądu systematycznego	systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej dziedzinie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **Liczne negatywne odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	NISKA KRYTYCZNIE NISKA					

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego, ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

16.12. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY STOSOWANYCH W BADANIACH

Tabela 82. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Skala/kwestionariusz	Opis
BMI (ang. <i>body mass index</i>) – wskaźnik masy ciała	Wskaźnik BMI to stosunek masy ciała (wagi) do wzrostu. Interpretacja wyniku BMI: <16,0 – wygłodzenie; 16,0-16,9 – wychudzenie; 17,0-18,5 – niedowaga; 18,5-24,9 – waga prawidłowa; 25,0-29,9 – nadwaga; 30,0-34,9 – otyłość I stopnia; 35,0-39,9 – otyłość II stopnia; ≥40 – otyłość III stopnia. Źródło: https://www.medicover.pl/kalkulator/bmi/

16.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 83. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 84. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [141].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 85. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna
		Wybrana z odmiennej populacji
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej
		Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)
	Ustalenie ekspozycji	Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup
Porównywalność	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Raportowanie przez samego chorego
		Tak
Wyniki	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Nie
		Wybór kontroli ze względu na ___ (podać najbardziej istotny czynnik):
	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki
		Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Brak opisu
		Tak
		Nie
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych
		Brak informacji

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 86. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		
Referencja		
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
		Brak opisu
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
		Nie
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach
		Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale oddległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 87. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 88. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać, czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaran) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Ocena maksymalna	0-11 punktów

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 89. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: [REDACTED]

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena jakości badania		
Na podstawie skali odpowiedniej dla rodzaju badania		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

16.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPowiednika REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Analiza problemu decyzyjnego.
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	
Tytuł Analizy klinicznej:	Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> grudzień 2025 <u>Analiza kliniczna:</u> grudzień 2025

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2024 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Prezentowanie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdzia/rozdziały, w których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: grudzień 2025) Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych: 3-4 grudnia 2025)
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.5 a w Analizie klinicznej w rozdziale 3.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3., a bardziej szczegółowe informacje znajdują się w oddzielnym dokumencie pt. <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 16.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • opracowania (badania) wtórne w rozdz. 7, 8, 16.5, 16.6.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 5, 7., rozdz. 10. (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 5, 6, 7, 8, 11. (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5.; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4.
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 16.1.3.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 16.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 16.1.3.; 16.2.

4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5 i 7, rozdz. 16.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5 i 7, rozdz. 16.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5 i 7, rozdz. 16.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5 i 7, rozdz. 16.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5 i 7, rozdz. 16.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5 i 7, rozdz. 16.4. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 16.4. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 16.4.
4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, strzszenie.
4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)	Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 10., rozdz. 16.7.
5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy.
6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 14.
7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 14.

16.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Grudzień 2025

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 16.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 2.6.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 16.1.; protokół w Aneksie (16.13 Tabele pomocnicze)
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMBASE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 16.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 16.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 16.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 16.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 16.1.

• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 16.1.1 i rozdz. 16.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 16.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 16.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.	Tak, rozdz. 16.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 16.1.3.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 i rozdz. 16.5.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 16.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 16.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 16.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 16.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 16.1.; rozdz. 16.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 16.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 16.12.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 11 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane</i>	Tak, rozdz. 16.9.

<i>Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 16.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Nie dotyczy., nie zidentyfikowano
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 16.11.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 7, 8, 16.6.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?</i>	Tak, rozdz. 6, 7, 8 i 9.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 11 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 11 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 16.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 16.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 16.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 8, 9.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 16.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 16.13 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6; rozdz. 7, 8 i 9.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Tak, rozdz. 7 i rozdz. 16.5, oraz 8 i 16.6 - wyniki meta-analiz pochodziły ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Nie dotyczy.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8 i 9.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8 i 9.

<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8 i 9.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy. – nie przeprowadzano własnej meta-analizy
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy. – nie przeprowadzano własnej meta-analizy
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie dotyczy – nie przeprowadzano porównania pośredniego.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network meta-analysis), • metaregresję.	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić:</i> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).	Nie dotyczy.
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Nie dotyczy.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 i 10.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 i 10.

<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 10 i 16.7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 10 i 16.7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Ocena dotyczy bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu złożonego, jak profilu bezpieczeństwa substancji czynnych wchodzących w jego skład.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działani niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, o ile było to możliwe 5, 6, 7, 8 i 9.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Tak, rozdz. 8, szczegółowe dane znajdują się w referencjach do włączonych meta-analiz
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?</i>	Tak, rozdz. 8, szczegółowe dane znajdują się w referencjach do włączonych meta-analiz
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 8 i 16.8 (odpowiednie dane znajdują się w referencjach do opracowań wtórnych, zidentyfikowanych i opisanych w analizie)
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 8 i 16.8 (odpowiednie dane znajdują się w referencjach do opracowań wtórnych, zidentyfikowanych i opisanych w analizie)
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak, rozdz. 8 i 16.8 (odpowiednie dane znajdują się w referencjach do opracowań wtórnych, zidentyfikowanych i opisanych w analizie)
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8 i 9.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	W zidentyfikowanych badaniach pierwotnych nie podano informacji o sposobie postępowania z utraconymi danymi.
2.5. Ograniczenia	

<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 12.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Nie dotyczy.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 13.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 13.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 13.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 13.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 13.