



Tertens-AM[®] (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



██████████, marzec-czerwiec 2014

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>[REDAKTED]</p>		
<p>Autorzy analizy klinicznej</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDAKTED]</p>	<p>[REDAKTED]</p>	<p>[REDAKTED]</p>
	<p>[REDAKTED]</p>	<p>[REDAKTED]</p>	<p>[REDAKTED]</p>
	<p>[REDAKTED]</p>	<p>[REDAKTED]</p>	<p>[REDAKTED]</p>
	<p>[REDAKTED]</p>	<p>[REDAKTED]</p>	<p>[REDAKTED]</p>
<p>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>SERVIER POLSKA Sp. z o.o. ul. Jana Kazimierza 10 01-248 Warszawa</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>		

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	9
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	10
STRESZCZENIE	13
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	19
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	19
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	19
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	20
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	21
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	22
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	24
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	25
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	26
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	27
2.9. SYNTEZA DANYCH	28
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	30
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	31
4.1. WSTĘP	31
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	32
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO INDAPAMID + AMLODYPINA (PRODUKT LECZNICZY TERTENS-AM®, TABLETKI O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU) WSKAZANEGO W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM, KTÓRZY STOSUJĄ INDAPAMID I AMLODYPINĘ W TAKICH SAMYCH DAWKACH W ODDZIELNYCH PREPARATACH	34
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO INDAPAMID + AMLODYPINA WSKAZANEGO W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM, KTÓRZY STOSUJĄ INDAPAMID I AMLODYPINĘ W TAKICH SAMYCH DAWKACH W ODDZIELNYCH PREPARATACH, W PORÓWNIANIU DO INDAPAMIDU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII).....	34
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO INDAPAMID O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU + AMLODYPINA W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM	35
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO INDAPAMID O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU + AMLODYPINA W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM.....	36
5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO INDAPAMID O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU + AMLODYPINA W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM.....	40
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INDAPAMIDU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNIANIU DO AMLODYPINY PODAWANEJ W MONOTERAPII.....	41
5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ AMLODYPINY I INDAPAMIDU O NATYCHMIASTOWYM UWALNIANIU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNIANIU DO AMLODYPINY PODAWANEJ W MONOTERAPII [PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE]	43
5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA AMLODYPINY I INDAPAMIDU O NATYCHMIASTOWYM UWALNIANIU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM	



TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNANIU DO AMLODYPINY PODAWANEJ W MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]	44
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZŁOŻONYCH W PORÓWNANIU DO PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W ODDZIELNYCH PREPARATACH (POLITERAPIA) W TERAPII PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM	45
7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	58
7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	58
7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	58
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	59
8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	59
8.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA	63
8.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	65
9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	65
10. DYSKUSJA.....	65
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	81
12. WNIOSKI KOŃCOWE.....	83
13. BIBLIOGRAFIA.....	88
14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW	93
15. ANEKS	96
15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	96
15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	107
15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	108
15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADAANIACH	109
15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	121
15.6. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD.....	124
15.7. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ.....	127
15.8. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE.....	128
15.9. TABELY POMOCNICZE	130
15.10. ANKIETA AOTM	132

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACEI	ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor</i> ; Inhibitor konwertazy angiotensyny
AER	ang. <i>Albumin Excretion Rate</i> ; Tempo wydzielania albumin
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AK	Analiza kliniczna
ALT	ang. <i>Alanine Aminotransferase</i> ; Aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	ang. <i>Angiotensin Receptor Blocker</i> ; Blokier (antagonista) receptora angiotensyny
ASH	ang. <i>American Society of Hypertension</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
AST	ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i> ; Aminotransferaza asparaginianowa
AUC	ang. <i>Area Under Curve</i> ; Pole pod krzywą
B.d.	Brak danych
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BSH	ang. <i>British Hypertension Society</i> ; Brytyjskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Cardiac Indice</i> ; Wskaźnik sercowy
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CL	ang. <i>Clearence</i> ; Klirens
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
DETENT	pol. <i>Decyzje Terapeutyczne w leczeniu Nadciśnienia Tętniczego</i> ; Akronim badania epidemiologicznego
DHP CCB	ang. <i>Dihydropyridine Calcium Channel Blocker</i> ; Blokier (antagonista) kanałów wapniowych, pochodna dihydropirydyny
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
EDV	ang. <i>End Diastolic Volume</i> ; Objętość końcowo-rozkurczowa
EF	ang. <i>Ejection Fraction</i> ; Fracji wyrzutu



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
EFFICIENT	ang. <i>Effects of a Fixed Combination of Indapamide sustained-release with amlodipine on blood pressure in hypertension</i> ; Akronim badania klinicznego uwzględnionego w analizie klinicznej
EKG	Elektrokardiogram
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
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESV	ang. <i>End Systolic Volume</i> ; Objętość końcowo-skurczowa
FC	ang. <i>Free-Combinations</i> ; Stosowanie oddzielnych leków (politerapia)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDC	ang. <i>Fixed-Dose Combinations</i> ; Złożone produkty lecznicze
FEC	ang. <i>Free-Equivalent Combinations</i> ; Produkty lecznicze będące odpowiednikami złożonych produktów leczniczych, stosowane w oddzielnych preparatach
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
HCTZ	Hydrochlorotiazyd
HDL	ang. <i>High-Density Lipoprotein</i> ; Lipoproteina o wysokiej gęstości
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
IMMLV	ang. <i>Left Ventricular Myocardial Mass Index</i> ; Wskaźnik masy lewej komory mięśnia sercowego
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
IR	ang. <i>Immediate Release formulation</i> ; Formuła leku o natychmiastowym uwalnianiu
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IVRT	ang. <i>Isovolumetric Relaxation Time</i> ; Czas rozkurczu izowolumetrycznego
LDL	ang. <i>Low-Density Lipoprotein</i> ; Lipoproteina o niskiej gęstości
LSD	ang. <i>Least Significant Difference test</i> ;

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Test najmniejszej istotnej różnicy
LVDD	ang. <i>Left Ventricular Diastolic Dysfunction</i> ; Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory serca
LVEF	ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> ; Fracja wyrzutowa lewej komory serca
MAP	ang. <i>Mean Arterial Pressure</i> ; Średnie ciśnienie tętnicze krwi
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; "średnia różnica"
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
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MPR	ang. <i>Medicine Possession Ratio</i> ; Współczynnik przyjmowania leku
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
NATPOL	Akronim badania klinicznego
NESTOR	ang. <i>Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria</i> ; Akronim badania klinicznego uwzględnionego w analizie klinicznej
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) 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.
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
p	Wartość p poziom krytyczny testu
PDC	ang. <i>Proportion of Days Covered</i> ; Proporcja dni, w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów, w oparciu o ilość tabletek przepisanych na receptę
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny, badanie
PP/PPA	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PTF	ang. <i>Peak-To-through Fluctuaction</i> ; Fluktuacje między najwyższym i najniższym stężeniem leku w osoczu
QT	Odcinek QT mierzony w badaniu EKG
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
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
SI	ang. <i>Stroke Indice</i> ; Wskaźnik wyrzutu
SPC	ang. <i>Single-Pill Combinations</i> ; Produkty złożone
SR	ang. <i>Sustained Release formulation</i> ; Formuła leku o kontrolowanym uwalnianiu
TIDBP	ang. <i>Time Index Diastolic Blood Pressure</i> ; Pole powierzchni pod krzywą fali tętna w czasie rozkurczu
TISBP	ang. <i>Time Index Systolic Blood Pressure</i> ; Pole powierzchni pod krzywą fali tętna w czasie skurczu
TPVR	ang. <i>Total Peripheral Vascular Resistance</i> ; Wartości całkowitego obwodowego oporu naczyniowego
UCAR	ang. <i>Urine Albumin-to-Creatinine Ratio</i> ; Wskaźnik kreatynina/albumina w moczu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
X-CELLENT	ang. <i>Natrilix SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients</i> ; Akronim badania klinicznego dotyczącego zastosowania indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [30]
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 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 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.



KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazanego w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [28], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [29] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [30].
- II. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono: 1 badanie bez grupy kontrolnej z zastosowaniem produktu złożonego: indapamid + amlodypina [1]-[2], 1 randomizowane badanie porównujące zastosowanie indapamidu i amlodypiny z amlodypiną [3], 1 badanie dotyczące biorównoważności indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu [4], 2 badania o niższej wiarygodności [5]-[8], [9], 3 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [10], [11], [12] w analizowanym wskazaniu oraz 1 przegląd systematyczny [13] i 8 retrospektywnych badań kohortowych [14]-[21] w ramach porównania produktów leczniczych złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations*; FDC) z produktami leczniczymi stosowanymi w oddzielnych preparatach (ang. *Free-Equivalent Combinations*, FEC) w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.
- III. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno badanie kliniczne o akronimie EFFICIENT [1]-[2], bez grupy kontrolnej, z zastosowaniem produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego indapamid + amlodypina w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej. Z tego względu zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu badań klinicznych z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie indapamidu podawanego w skojarzeniu z amlodypiną względem indapamidu podawanego w monoterapii. Natomiast, zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej względem amlodypiny podawanej w monoterapii w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym – badanie Antonopoulos i wsp. 2008 [3] (takie porównanie jest istotne ze względu na możliwość oceny stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego, należy jednak zaznaczyć, że indapamid i amlodypina stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu).
- IV. W badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej o akronimie EFFICIENT [1]-[2] zastosowaniem produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym wykazano **istotną statystycznie** ($p < 0,05$) **redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi** względem wartości początkowych, a 85% pacjentów osiągnęło kontrolę nadciśnienia tętniczego ($< 140/90$ mm Hg) w okresie obserwacji wynoszącym 45 dni. **Prawie wszyscy pacjenci (99%) stosowali się do zaleceń leczenia.** Działania niepożądane zgłosiło 2% pacjentów [1].

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

- V. W randomizowanym badaniu klinicznym Antonopoulos i wsp. 2008 [3] bezpośrednio porównano zastosowanie amlodypiny w dawce 10 mg/dobę podawanej w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę z amlodypiną w dawce 10 mg/dobę w leczeniu pacjentów w wieku 65-85 lat z niepowikłanym, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. W zakresie skuteczności klinicznej wykazano, że podanie amlodypiny i indapamidu w ramach terapii skojarzonej w porównaniu do zastosowania amlodypiny w monoterapii wiąże się z: **porównywalnym** ($p > 0,05$) **prawdopodobieństwem** wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym prawdopodobieństwem** wystąpienia spadku skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 8. tygodniu terapii [3]. W zakresie profilu bezpieczeństwa analiza wykazała, że podanie amlodypiny i indapamidu w ramach terapii skojarzonej w porównaniu do zastosowania amlodypiny w monoterapii było **dobrze tolerowane** przez pacjentów, nie zgłoszono występowania działań niepożądanych, ani reakcji alergicznych oraz nie zaobserwowano klinicznie istotnych nieprawidłowości w wynikach badań krwi oraz badań biochemicznych w okresie 8 tygodni obserwacji [3]. Ze względu na zastosowanie w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu, w niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych dotyczących biorównoważności wykazujących, że indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu spełnia kryteria wymagane dla tej formuły leku, wykazując korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne w porównaniu do formy o natychmiastowym uwalnianiu, oraz że jego dawka 1,5 mg/dobę jest biorównoważna dawce 2,5 mg/dobę indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu w zakresie niektórych właściwości farmakokinetycznych [4].
- VI. Porównanie produktów leczniczych złożonych (FDC) z produktami leczniczymi stosowanymi w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazało, że **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większy** odsetek pacjentów stosował się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) [13], [14]-[20] i chorzy wykazywali **większą** wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) mierzoną jako średni czas trwania terapii [19], [20] na korzyść produktów leczniczych złożonych (FDC), ale **nie wykazało istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** między odsetkami pacjentów w zakresie wytrwałości stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) [13], [14], [16], [18], redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych [13] i normalizacji ciśnienia tętniczego krwi [13] między porównywanymi grupami. Ponadto, przyjmowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do otrzymywania produktów leczniczych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym** odsetkiem pacjentów, u których odnotowano zdarzenia sercowo-naczyniowe [20] i z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [13].
- VII. Badania o niższej wiarygodności [5]-[8], [9] wykazały, że zastosowanie indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę podawanego w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5-10 mg/dobę skutecznie obniżało ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i z cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią [5]-[8] lub z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory serca [9] oraz było dobrze przez nich tolerowane.
- VIII. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [10], [11], [12] potwierdzają dobrą tolerancję indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej pacjentom z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.
- IX. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania produktu złożonego indapamid + amlodypina lub indapamidu i amlodypiny stosowanych w ramach terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.
- X. **Podsumowując**, zastosowanie produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina, jak również indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej (politerapii), w leczeniu pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym skutecznie obniżało skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi. Ponadto, indapamid i amlodypina



podawane w ramach terapii skojarzonej były istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze od amlodypiny stosowanej w monoterapii w zakresie redukcji ciśnienia tętniczego krwi. Produkt złożony indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina oraz terapia skojarzona z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny były również dobrze tolerowane przez pacjentów. Produkt złożony indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina był wygodny w użyciu, co wiązało się ze stosowaniem się do zaleceń leczenia prawie wszystkich pacjentów. Ponadto, zarówno indapamid, jak i amlodypina są substancjami o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego i charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w odróżnieniu od innych dostępnych na rynku produktów złożonych.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazanego w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [28], 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 [29] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [30],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników wykorzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 1 badanie kliniczne bez grupy kontrolnej z zastosowaniem produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina [1]-[2],
- 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio indapamid o natychmiastowym uwalnianiu w skojarzeniu z amlodypiną z amlodypiną w monoterapii [3],
- 1 publikację przedstawiającą wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych dotyczących biorównoważności indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu [4],
- 2 badania kliniczne o niższej wiarygodności [5]-[8], [9] (są to randomizowane badanie kliniczne, w których porównywano podanie indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej względem preparatów nie wybranych na komparatory, dlatego w niniejszym opracowaniu omówiono jedynie wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych indapamidem o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiną stosowanych w ramach terapii skojarzonej),
- 3 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa indapamidu i amlodypiny [10], [11], [12], stosowanych w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Zidentyfikowano i omówiono również wyniki 1 przeglądu systematycznego [13] i 8 retrospektywnych badań kohortowych [14]-[21] w ramach porównania produktów leczniczych złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations*; FDC) z produktami leczniczymi stosowanymi w oddzielnych preparatach (ang. *Free-Equivalent Combinations*, FEC) w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

**Wyniki:**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego indapamid + amlodypina (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, względem wybranego komparatora - indapamidu i amlodypiny podawanych w skojarzeniu. Odnaleziono jedno badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, o akronimie EFFICIENT, z zastosowaniem produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina [1]-[2] w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

Z powyższych względów zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu badań klinicznych z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie indapamidu podawanego w skojarzeniu z amlodypiną względem indapamidu podawanego w monoterapii. Natomiast, zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej względem amlodypiny podawanej w monoterapii w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym – badanie Antonopoulos i wsp. 2008 [3].

Przeszukanie medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej względem indapamidu lub amlodypiny stosowanych w monoterapii przeprowadzono, aby umożliwić ocenę stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego (indapamid + amlodypina), mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego. Należy jednak zaznaczyć, że indapamid i amlodypina stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji (produkt złożony: indapamid + amlodypina) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Produkt złożony : indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina

W badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej o akronimie EFFICIENT [1]-[2] zastosowano produkt złożony indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę w leczeniu dorosłych pacjentów (średnia wieku 52,3 lata) z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym krwi w 2. (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi 160-179 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi 100-109 mm Hg) lub 3. (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 100 mm Hg) stopniu nasilenia, dopiero zdiagnozowanym lub niekontrolowanym ($\geq 140/90$ mm Hg) za pomocą monoterapii z zastosowaniem antagonisty kanałów wapniowych. Okres obserwacji wyniósł 45 dni. Głównym punktem końcowym badania była ocena średniej zmiany ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych, a dodatkowymi punktami końcowymi badania były: odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia tętniczego krwi (zdefiniowaną następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze < 140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze < 90 mm Hg) oraz analiza profilu bezpieczeństwa w oparciu o występowanie działań niepożądanych i wyniki badań laboratoryjnych [1]. Dawki leków zastosowane w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2] były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tertens-AM[®] (produkt złożony: indapamid w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5/ 10 mg/dobę, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) [10] do stosowania w analizowanym wskazaniu.

Analiza przeprowadzona **w zakresie skuteczności klinicznej** w badaniu bez grupy kontrolnej o akronimie EFFICIENT [1]-[2] wykazała, że **zastosowanie produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zredukowało skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi** względem wartości początkowych, zarówno w populacji ogólnej, jak i w poszczególnych subpopulacjach pacjentów: z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą monoterapii z zastosowaniem antagonisty kanałów wapniowych (głównie amlodypiny w dawce 5 mg/dobę), wcześniej nieleczonych przeciw nadciśnieniu tętniczemu, z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 2. nasilenia, z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 3. nasilenia, z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, w okresie obserwacji wynoszącym 45 dni. Redukcję ciśnienia tętniczego krwi obserwowano już w 15. dniu terapii w

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

populacji ogólnej oraz we wszystkich analizowanych subpopulacjach. Ponadto, **85% pacjentów osiągnęło kontrolę nadciśnienia tętniczego (<140/90 mm Hg) w populacji ogólnej**, a 82% chorych w subpopulacji z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą monoterapii i 87% pacjentów w subpopulacji wcześniej nieleczonych, w okresie obserwacji wynoszącym 45 dni. Dodatkowo, **99% pacjentów stosowało się do zaleceń leczenia** w 45. dniu obserwacji [1].

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę wykazano, że z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych zrezygnował 1% pacjentów. Działania niepożądane zgłosiło 2% chorych: 2 pacjentów (1%) raportowało zawroty głowy, a 1 chory (<1%) raportował osłabienie, w okresie obserwacji wynoszącym 45 dni. Ponadto, nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych względem wartości wstępnych, z wyjątkiem **istotnego statystycznie ($p < 0,05$) wzrostu stężenia trójglicerydów** [1].

Amlodypina i indapamid vs amlodypina – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno wiarygodne, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne – Antonopoulos i wsp. 2008 [3], na podstawie którego porównano bezpośrednio zastosowanie amlodypiny w dawce 10 mg/dobę (5 mg/dobę przez pierwsze 4 tygodnie) podawanej w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę względem amlodypiny w dawce 10 mg/dobę (5 mg/dobę przez pierwsze 4 tygodnie) w leczeniu pacjentów w wieku 65-85 lat z niepowikłanym, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (w badaniu uwzględniono dwie inne grupy pacjentów otrzymujące eprosaran lub imidapril w skojarzeniu z indapamidem, ponieważ jednak nie zostały one wybrane na komparatory, w niniejszym opracowaniu nie omówiono wyników pacjentów z tych grup). Pierwotne nadciśnienie tętnicze zdefiniowano w badaniu jako: rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej >95 mm Hg i <114 mm Hg i/lub skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej >160 mm Hg i <210 mm Hg. Okres obserwacji wyniósł 8 tygodni. Głównym punktem końcowym badania była ocena względnej skuteczności analizowanych schematów leczenia przeciw nadciśnieniu za pomocą odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <90 mm Hg i/lub spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >10 mm Hg i/lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >20 mm Hg. Dodatkowym punktem końcowym badania była ocena profilu bezpieczeństwa analizowanych schematów leczenia przeciw nadciśnieniu w oparciu o występowanie działań niepożądanych oraz wyniki badań laboratoryjnych krwi i moczu [3].

Ze względu na zastosowanie w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] indapamid o natychmiastowym uwalnianiu, w niniejszym opracowaniu uwzględniono również publikację Schiavi i wsp. 2000 [4], dotyczącą biorównoważności indapamid o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę i indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę. Wyniki uzyskane w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu spełnia kryteria wymagane dla tej formuły leku, wykazując przewagę nad formą o natychmiastowym uwalnianiu w zakresie właściwości farmakokinetycznych. Ponadto, indapamid o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę był biorównoważny indapamidowi o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę w zakresie niektórych właściwości farmakokinetycznych (wielkości pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu normalizowanego względem dawki (AUC/dawka), minimalnego stężenia leku w osoczu i wielkości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu w osoczu normalizowanego względem dawki (AUC_T/dawka)) [4]. Zatem, dawki leków zastosowane w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] odpowiadały zaleceniom zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5/ 10 mg/dobę, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) [10] do stosowania w analizowanym wskazaniu.



Przeprowadzona **analiza w zakresie skuteczności klinicznej** wykazała, że **podanie amlodypiny i indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu w ramach terapii skojarzonej w porównaniu do amlodypiny w monoterapii wiąże się z:**

- **porównywalnym ($p > 0,05$) prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu terapii** z zastosowaniem amlodypiny w dawce 5 mg/dobę i indapamidu w dawce 2,5 mg/dobę względem amlodypiny w dawce 5 mg/dobę [3],
- **porównywalnym ($p > 0,05$) prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu terapii** z zastosowaniem amlodypiny w dawce 10 mg/dobę i indapamidu w dawce 2,5 mg/dobę względem amlodypiny w dawce 10 mg/dobę [3],
- **porównywalnym ($p > 0,05$) prawdopodobieństwem wystąpienia spadku skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 4. tygodniu terapii** z zastosowaniem amlodypiny w dawce 5 mg/dobę i indapamidu w dawce 2,5 mg/dobę względem amlodypiny w dawce 5 mg/dobę [3],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia spadku skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 8. tygodniu terapii** z zastosowaniem amlodypiny w dawce 10 mg/dobę i indapamidu w dawce 2,5 mg/dobę względem amlodypiny w dawce 10 mg/dobę [3].

Analiza w zakresie profilu bezpieczeństwa wykazała, że **podanie amlodypiny i indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu w ramach terapii skojarzonej w porównaniu do amlodypiny w monoterapii było dobrze tolerowane** przez pacjentów. W żadnej z analizowanych grup nie zgłoszono występowania działań niepożądanych, ani reakcji alergicznych w okresie 8 tygodni leczenia. Nie zaobserwowano również klinicznie istotnych nieprawidłowości w wynikach badań krwi oraz badań biochemicznych [3].

Złożone produkty lecznicze (ang. Fixed-Dose Combinations; FDC) vs produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (ang. Free-Equivalent Combinations; FEC) w terapii skojarzonej (politerapii) – bezpośrednie porównanie

W celu oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations*, FDC) w porównaniu do takich samych produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach w takich samych dawkach (lub produktów leczniczych tej samej klasy stosowanych w oddzielnych preparatach; ang. *Free-Equivalent Combinations*, FEC) w ramach terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, uwzględniono w niniejszym opracowaniu przegląd systematyczny z meta-analizą opracowany przez Gupta i wsp. 2010 [13], uzupełniony o nowe badania, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach przeglądu systematycznego Gupta i wsp. 2010 [13]. Analizowano następujące punkty końcowe: stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*), wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*), skuteczność w redukcji ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa. W przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [13] uwzględniono 15 badań: 5 badań randomizowanych, 4 badania nierandomizowane, 6 badań retrospektywnych kohortowych (badanie Dezii 2000 zawierało dane dla 2 różnych schematów leczenia FDC vs FEC, dlatego przedstawiono je oddzielnie). Ponadto, zidentyfikowano 8 nowych publikacji [14]-[21]: 6 badań retrospektywnych kohortowych oraz 2 nowe publikacje dotyczące badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [13].

Meta-analiza wyników badań w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **przyjmowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do otrzymywania produktów leczniczych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,001$) większym** odsetkiem pacjentów, którzy stosowali się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) – meta-analiza 12 badań [13]-[20],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,001$) większą** wytrwałością stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) mierzoną jako średni czas trwania terapii – badania [19], [20],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** między odsetkami pacjentów w zakresie wytrwałości stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) – meta-analiza 5 badań [13], [14], [16], [18],

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – meta-analiza 9 badań [13],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odniesieniu do redukcji rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – meta-analiza 9 badań [13],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie normalizacji ciśnienia tętniczego krwi – meta-analiza 3 badań [13].

Natomiast, meta-analiza wyników badań w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa wykazała, że **przyjmowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do otrzymywania produktów leczniczych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym** odsetkiem pacjentów, u których odnotowano zdarzenia sercowo-naczyniowe – badanie [20],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych – meta-analiza 5 badań [13].

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności [5]-[8], [9] wskazują na skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny stosowanych w ramach terapii skojarzonej u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Wyniki badania [9] wykazały, że zastosowanie indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę i amlodypiny w dawce 10 mg/dobę skutecznie zmniejszyło skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory serca i z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w okresie 24 tygodni obserwacji. Natomiast, w badaniu o akronimie NESTOR [5]-[8] skuteczność kliniczną indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę i amlodypiny w dawkach 5-10 mg/dobę stosowanych w ramach terapii skojarzonej wykazano u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka - ze zdiagnozowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią, w dłuższym okresie leczenia – 1 roku [8]. Terapia skojarzona była również dobrze tolerowana przez pacjentów [8], [9].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [10], [11], [12] wskazują na dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa indapamidu i amlodypiny. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu indapamidu i amlodypiny podawanych oddzielnie to: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, opuchnięcie kostek, obrzęk i zmęczenie [10]. Stosunkowo rzadko notowano działania niepożądane w trakcie stosowania indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej (zmęczenie, duszności, hiponatremia, hipokalemia, ból w klatce piersiowej, nudności, obrzęk obwodowy, spadek masy ciała, odwodnienie, złe samopoczucie). Bardzo nieliczne raporty dotyczące występowania działań niepożądanych notowano w trakcie długotrwałego stosowania indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej (hiponatremia, ostra niewydolność nerek, hipokalemia, rabdomioliza, zadyszka, odwodnienie, niedociśnienie, zmieniony stan świadomości, obrzęk obwodowy, hipochloremia) [11].

Opracowania (badania) wtórne:

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania produktu złożonego indapamid + amlodypina lub indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wnioski z analizy klinicznej:

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano badanie kliniczne bez grupy kontrolnej dotyczące zastosowania wnioskowanej interwencji (produkt złożony: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina) oraz



badania kliniczne dotyczące zastosowania indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej, które wskazują na skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa indapamidu i amlodypiny w leczeniu pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Produkt złożony indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina skutecznie redukował skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi oraz pozwalał na uzyskanie kontroli choroby. Natomiast, zastosowanie indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej skutecznie obniżało skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym oraz u chorych z grupy wysokiego ryzyka z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią lub z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory serca. Indapamid i amlodypina podawane w ramach terapii skojarzonej były również istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze od amlodypiny stosowanej w monoterapii w zakresie redukcji ciśnienia tętniczego krwi. Ponadto, produkt złożony indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina oraz terapia skojarzona z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny były dobrze tolerowane przez pacjentów. Stosowanie się do zaleceń leczenia pacjentów przyjmujących produkt złożony indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina było również wysokie. Dodatkowa analiza wykazała, że stosowanie się pacjentów do zaleceń leczenia i wytrwałość w jej kontynuacji były większe przy zastosowaniu produktów złożonych w porównaniu do ich odpowiedników podawanych w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii), co wiąże się z większą wygodą stosowania produktów złożonych. Podsumowując, produkt złożony indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina powinna cechować podobną skuteczność kliniczną i podobny profil bezpieczeństwa, co terapię skojarzoną stosowaną w leczeniu pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, którzy przyjmują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, pozwala to zakładać, że skuteczność kliniczna ulegnie poprawie w wyniku większej wytrwałości pacjentów do stosowania się do zaleceń leczenia w związku z uproszczeniem schematu leczenia i większą wygodą przyjmowania produktu złożonego. Ponadto, indapamid i amlodypina charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa oraz są substancjami o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego i zapobieganiu jego powikłaniom w odróżnieniu od innych dostępnych na rynku i refundowanych produktów złożonych.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazanego w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

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 (AOTM) w kwietniu 2009 roku [28], 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 [29] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [30].

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 wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- 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 [28] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). 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*[®],

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

- *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 24.03.-19.05.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2014 rok). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

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 (██████████). 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 ekspertami klinicznymi oraz 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 24.03.-19.05.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2014 rok). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): stanowią chorzy z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, co produkt leczniczy Tertens-AM[®] (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu),

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu),
- komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*): indapamid i amlodypina podawane w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii), co produkt leczniczy Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona średnią zmianą ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych, odsetkiem pacjentów, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia tętniczego krwi zdefiniowaną następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze <90 mm Hg, stosowaniem się pacjentów do zaleceń leczenia, odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <90 mm Hg i/lub spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >10 mm Hg i/lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >20 mm Hg) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: działań niepożądanych, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych krwi i moczu, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, co produkt leczniczy Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu),
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina względem wybranego komparatora – indapamid i amlodypina podawane w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii),
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina względem wybranego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii



wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu,

- w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina i wybranego komparatora z naturalnym przebiegiem choroby,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Dodatkowo, w ramach niniejszej analizy klinicznej uwzględniono porównanie efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations*; FDC) z produktami leczniczymi stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. *Free-Equivalent Combinations*; FEC) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

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 RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

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:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

- *Thompson Micromedex®*.

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 i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (). 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). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stożenie zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

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



2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone 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.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [28].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* [71] (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* [71] przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Skala *Jadad* [71] umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [72]-[74].

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 podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków () 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,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędą standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki 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.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [70].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

pomocą wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) 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 $< 0,05$).

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości 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 wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa



0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez [redacted] [31].

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 pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, co produkt leczniczy Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu).

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu).

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi podanie indapamid i amlodypiny w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii), co produkt leczniczy Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu).

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

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

- skuteczność kliniczna mierzona:
 - średnią zmianą ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych,
 - odsetkiem pacjentów, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia tętniczego krwi zdefiniowaną następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze <90 mm Hg,
 - stosowaniem się pacjentów do zaleceń leczenia,
 - odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <90 mm Hg i/lub spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >10 mm Hg i/lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >20 mm Hg,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - działań niepożądanych,
 - nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych krwi i moczu,
 - rezygnacje z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

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 ()
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 ()

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 przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania produktu złożonego: indapamid + amlodypina wskazanego w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
Badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (produkt złożony: indapamid + amlodypina)				
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym	Indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina	-	-	[3]-[2]
Randomizowane badania kliniczne (terapia skojarzona: indapamid i amlodypina)				
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym	Amlodypina/indapamid o natychmiastowym uwalnianiu vs amlodypina	Bezpośrednie	-	[3]
Zdrowi ochotnicy	Indapamid o natychmiastowym uwalnianiu vs indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu	Bezpośrednie	-	[4]
Badania o niższej wiarygodności (terapia skojarzona: indapamid i amlodypina)				
(randomizowane badania kliniczne, które uwzględniły porównanie indapamid z amlodypiną z preparatami nie wybranymi na komparatory)				
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią	Indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu/amlodypina (vs enalapril/amlodypina – wyników dla tej grupy pacjentów nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu)	Bezpośrednie	-	[5]-[8]
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory serca	Indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu/amlodypina (vs indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu/werapamil – wyników dla tej grupy pacjentów nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu)	Bezpośrednie	-	[9]
Populacja				
Rodzaj badania/ publikacji			Porównanie	Referencja
Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych)				

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	EMA (ChPL)
	Inne dowody naukowe (opracowania wtórne)
	Raporty FDA, Health Canada Thompson Micromedex®, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, URPL
Opracowania (badania) wtórne	
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	Przeglądy systematyczne
	Przeglądy systematyczne z meta-analizą
	Meta-analizy
	Raporty HTA
	Analizy zbiorcze

Dodatkowo, w ramach niniejszej analizy klinicznej uwzględniono porównanie efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations*; FDC) z produktami leczniczymi stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. *Free-Equivalent Combinations*; FEC) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W niniejszym opracowaniu uwzględniono przegląd systematyczny opracowany przez Gupta i wsp. 2010 [13], uzupełniony o nowe badania [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach przeglądu systematycznego [13].

5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu złożonego indapamid + amlodypina wskazanego w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do indapamid i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii)

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO INDAPAMID + AMLODYPINA (PRODUKT LECZNICZY TERTENS-AM[®], TABLETKI O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU) WSKAZANEGO W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM, KTÓRZY STOSUJĄ INDAPAMID I AMLODYPINĘ W TAKICH SAMYCH DAWKACH W ODDZIELNYCH PREPARATACH

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO INDAPAMID + AMLODYPINA WSKAZANEGO W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM, KTÓRZY STOSUJĄ INDAPAMID I AMLODYPINĘ W TAKICH SAMYCH DAWKACH W ODDZIELNYCH PREPARATACH, W PORÓWNANIU DO INDAPAMIDU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII)

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego indapamid + amlodypina (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, względem wybranego komparatora - indapamid i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). W trakcie przeszukania medycznych baz danych odnaleziono jedno badanie kliniczne bez grupy kontrolnej o akronimie EFFICIENT [1]-[2] z zastosowaniem produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym samoistnym. Z powyższych względów zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu badań klinicznych z zastosowaniem indapamid i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

Ponadto, przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie indapamid i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) z indapamidem lub amlodypiną stosowanych w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Porównanie takie umożliwiłoby ocenę stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego (indapamid + amlodypina), mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego. Należy jednak zaznaczyć, że indapamid i amlodypina stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji (produkt złożony: indapamid + amlodypina) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem jedynym komparatorem, który będzie bezpośrednio zastępowany przez ocenianą technologię lekową (produkt złożony: indapamid +

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

amlodypina), powinna być terapia skojarzona (politerapia) oddzielnymi preparatami indapamidu i amlodypiny [75].

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej względem indapamidu podawanego w monoterapii. Natomiast, zidentyfikowano jedno wiarygodne, randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej względem amlodypiny podawanej w monoterapii w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym – badanie Antonopoulos i wsp. 2008 [3]. Należy podkreślić, że w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] zastosowano w ramach terapii skojarzonej indapamid o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę, co nie w pełni odpowiada założeniom niniejszego opracowania.

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO INDAPAMID O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU + AMLODYPINA W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne IV fazy, bez grupy kontrolnej, dotyczące oceny efektywności klinicznej produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina stosowanego w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym – badanie o akronimie EFFICIENT (ang. *Effects of a Fixed Combination of Indapamide sustained-release with amlodipine on blood pressure in hypertension*) [1]-[2]. Badanie opisane zostało w publikacji pełnotekstowej [1] oraz w postaci protokołu [2].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2] włączonym do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2].

Punkt końcowy	Definicja
Skuteczność kliniczna	
Redukcja ciśnienia tętniczego krwi	Średnia zmiana ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych główny punkt końcowy badania
Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia tętniczego krwi zdefiniowaną następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze <90 mm Hg dodatkowy punkt końcowy badania
Profil bezpieczeństwa	
Ocena profilu bezpieczeństwa	Występowanie działań niepożądanych oraz badania laboratoryjne dodatkowy punkt końcowy badania



W badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2] uwzględniono dorosłych pacjentów (średnia wieku 52,3 lat) z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym krwi w 2. (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi 160-179 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi 100-109 mm Hg) lub 3. (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 100 mm Hg) stopniu nasilenia, dopiero zdiagnozowanym lub niekontrolowanym ($\geq 140/90$ mm Hg) za pomocą monoterapii z zastosowaniem antagonisty kanałów wapniowych (głównie amlodypiny w dawce 5 mg/dobę) [1].

W badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako pacjenci włączeni do badania (N=196). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 45 dni (do zakończenia badania). W badaniu zastosowano produkt złożony: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę [1].

Zatem, dawki leków zastosowane w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2] były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tertens-AM[®] (produkt złożony: indapamid w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5/ 10 mg/dobę, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) [10].

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO INDAPAMID O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU + AMLODYPINA W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM

Analizę skuteczności klinicznej produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina stosowanego w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym przeprowadzono w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2] w oparciu o publikację pełnotekstową [1]. Okres obserwacji wyniósł 45 dni [1].

Z udziału w badaniu zrezygnowało 18/196 pacjentów ogółem (9%): 1 chory (<1%) z powodu braku skuteczności leczenia, 2 pacjentów (1%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych (zawrotów głowy), 2 chorych (1%) z innych przyczyn (nie podano jakich), a 13 pacjentów (7%) utracono z okresu obserwacji [1].

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[12]; okres obserwacji 45 dni [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Indapamid + amlodypina		MD [95% CI]*	Wartość p*	
	Wartości wstępne [mm Hg]	Wartości końcowe [mm Hg]			
Populacja ogólna, N=196; ciśnienie tętnicze krwi	skurczowe	160,2 ± 15,1	132,2 ± 9,5	28,0 [25,50; 30,50]	<0,05
	rozkurczowe	97,9 ± 6,8	82,4 ± 4,7	15,5 [14,34; 16,66]	<0,05
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą monoterapii, N=88; ciśnienie tętnicze krwi	skurczowe	153,1 ± 16,2	99,9 ± 6,4	53,2 [49,56; 56,84]	<0,05
	rozkurczowe	130,4 ± 9,5	82,1 ± 5,1	48,3 [46,05; 50,55]	<0,05
Subpopulacja pacjentów wcześniej nieleczonych, N=108; ciśnienie tętnicze krwi	skurczowe	167,3 ± 11,2	101,3 ± 6,0	66,0 [63,60; 68,40]	<0,05
	rozkurczowe	133,6 ± 9,3	82,6 ± 4,4	51,0 [49,06; 52,94]	<0,05
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 2. nasilenia, N=115; ciśnienie tętnicze krwi	skurczowe	167,6 ± 10,6	100,8 ± 5,0	66,8 [64,66; 68,94]	<0,05
	rozkurczowe	133,2 ± 9,4	82,7 ± 4,1	50,5 [48,63; 52,37]	<0,05
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 3. nasilenia, N=12; ciśnienie tętnicze krwi	skurczowe	194,3 ± 6,7	102,8 ± 8,7	91,5 [85,29; 97,71]	<0,05
	rozkurczowe	143,2 ± 7,5	81,8 ± 5,7	61,4 [56,07; 66,73]	<0,05
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, N=31; ciśnienie tętnicze krwi	skurczowe	163,5 ± 19,7	96,7 ± 8,7	66,8 [59,22; 74,38]	<0,05
	rozkurczowe	132,1 ± 10,5	82,5 ± 5,3	49,6 [45,46; 53,74]	<0,05

* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 1,5 mg/dobę wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym** spadkiem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w populacji ogólnej oraz w poszczególnych subpopulacjach pacjentów: z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą monoterapii z zastosowaniem antagonisty kanałów wapniowych (głównie amlodypiny w dawce 5 mg/dobę), wcześniej nieleczonych przeciw nadciśnieniu tętniczemu, z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 2. nasilenia, z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 3. nasilenia, z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, w okresie obserwacji wynoszącym 45 dni.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2]; okres obserwacji 45 dni [1].

Punkt końcowy		Grupa badana Indapamid + amlodypina Średnia zmiana [95% CI]	
		Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mm Hg]	Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mm Hg]
Populacja ogólna, N=196; redukcja ciśnienia tętniczego krwi	15. dnia	16,7 [14,5; 18,9]	10,9 [9,7; 12,1]
	30. dnia	24,3 [22,1; 26,5]	13,9 [12,7; 15,1]
	45. dnia	28,5 [26,4; 30,6]	15,6 [14,5; 16,7]
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą monoterapii, N=88; redukcja ciśnienia tętniczego krwi	15. dnia	9,9 [6,6; 13,2]	7,6 [6,0; 9,2]
	30. dnia	18,0 [14,9; 21,1]	10,7 [8,9; 12,5]
	45. dnia	22,0 [19,3; 24,7]	13,1 [11,3; 14,9]
Subpopulacja pacjentów wcześniej nieleczonych, N=108; redukcja ciśnienia tętniczego krwi	15. dnia	22,0 [19,5; 24,5]	13,5 [12,0; 15,0]
	30. dnia	29,3 [26,7; 31,9]	16,4 [14,9; 17,9]
	45. dnia	33,6 [30,0; 36,2]	17,6 [16,3; 18,9]
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 2. nasilenia, N=115; redukcja ciśnienia tętniczego krwi	15. dnia	20,6 [18,3; 22,9]	13,6 [12,1; 15,1]
	30. dnia	29,4 [26,9; 31,9]	17,0 [15,6; 18,5]
	45. dnia	33,1 [30,7; 35,4]	18,4 [17,0; 19,7]
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 3. nasilenia, N=12; redukcja ciśnienia tętniczego krwi	15. dnia	34,9 [26,4; 43,5]	12,2 [6,2; 18,1]
	30. dnia	47,1 [39,5; 54,7]	16,3 [11,9; 20,8]
	45. dnia	51,2 [45,1; 57,2]	20,3 [13,7; 26,8]
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, N=31; redukcja ciśnienia tętniczego krwi	15. dnia	11,9 [2,1; 21,7]	9,8 [6,1; 13,5]
	30. dnia	24,8 [17,5; 32,1]	11,0 [7,1; 14,9]
	45. dnia	31,4 [25,3; 37,5]	14,2 [10,7; 17,7]

Wyniki uzyskane w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2] wskazują na skuteczność produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 1,5 mg/dobę w redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w populacji ogólnej oraz w poszczególnych subpopulacjach pacjentów: z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą monoterapii z zastosowaniem antagonisty kanałów wapniowych (głównie amlodypiny w dawce 5 mg/dobę), wcześniej nieleczonych przeciw nadciśnieniu tętniczemu, z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 2. nasilenia, z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 3. nasilenia, z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, w poszczególnych analizowanych okresach obserwacji wynoszących 15, 30 i 45 dni.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2]; okres obserwacji 45 dni [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Indapamid + amlodypina Średnia zmiana	
	Stosunek skurczowego/ rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi [mm Hg] w 45. dniu	Populacja ogólna, N=196
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 2. nasilenia, N=115		1,80
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 3. nasilenia, N=12		2,52

Stosunek skurczowego do rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w populacji ogólnej wyniósł 1,83 po 45 dniach leczenia z zastosowaniem produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 1,5 mg/dobę [1].

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2]; okres obserwacji 45 dni [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Indapamid + amlodypina n/N (%)		
	Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mm Hg)	Populacja ogólna	15. dnia
30. dnia			133*/196 (68)
45. dnia			166/196 (85)
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą monoterapii		15. dnia	52*/88 (59)
		30. dnia	64*/88 (73)
		45. dnia	72/88 (82)
Subpopulacja pacjentów wcześniej nieleczonych		15. dnia	48*/108 (44)
		30. dnia	69*/108 (64)
		45. dnia	94/108 (87)
Stosowanie się do zaleceń leczenia	Populacja ogólna	45. dnia	194/196 (99)

* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wyniki uzyskane w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2] wskazują na skuteczność produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 1,5 mg/dobę w osiąganiu kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mm Hg) w populacji ogólnej oraz w subpopulacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą monoterapii z zastosowaniem antagonisty kanałów wapniowych (głównie amlodypiny w dawce 5 mg/dobę) i w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych przeciw nadciśnieniu tętniczemu, w poszczególnych analizowanych okresach obserwacji wynoszących 15, 30 i 45 dni.

Ponadto, oszacowano, że 99% pacjentów stosowało się do zaleceń leczenia w 45. dniu obserwacji.



5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO INDAPAMID O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU + AMLODYPINA W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM

Analizę profilu bezpieczeństwa produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina stosowanego w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym przeprowadzono w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2] w oparciu o publikację pełnotekstową [1]. Okres obserwacji wyniósł 45 dni [1].

Z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych (zawrotów głowy) zrezygnowało 2 chorych (1%). Działania niepożądane zgłosiło 3 chorych (2%): 2 pacjentów (1%) raportowało zawroty głowy i 1 chory (<1%) raportował osłabienie [1].

Tabela 7. Profil bezpieczeństwa (ciągłe punkty końcowe) produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2]; okres obserwacji 45 dni [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Indapamid + amlodypina	
	Średnia zmiana	Wartość p [^]
Stężenie glukozy na czczo [mg/dL]	-2,8	0,096
Stężenie sodu w osoczu [mEq/L]	-0,08	0,94
Stężenie potasu w osoczu [mEq/L]	-0,08	0,68
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dL]	1,2	0,58
Stężenie frakcji HDL cholesterolu [mg/dL]	0,39	0,74
Stężenie frakcji LDL cholesterolu [mg/dL]	1,6	0,43
Stężenie trójglicerydów [mg/dL]	7,3	0,03
Stężenie kreatyniny w osoczu [mg/dL]	b.d.	0,89

[^] wartości podane w publikacji referencyjnej [1].

Po upływie 45 dni leczenia z zastosowaniem produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina nie doszło do klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych względem wartości wstępnych, z wyjątkiem **istotnego statystycznie wzrostu** stężenia trójglicerydów ($p=0,03$) [1].

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INDAPAMIDU I AMLODYPINY PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNIANIU DO AMLODYPINY PODAWANEJ W MONOTERAPII

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej indapamidu podawanego z amlodypiną w ramach terapii skojarzonej (politerapii) i stosowanego w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym – badanie Antonopoulos i wsp. 2008 [3]. Badanie opisane zostało w publikacji pełnotekstowej [3].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] włączonym do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3].

Punkt końcowy	Definicja
Skuteczność kliniczna	
Ocena względnej skuteczności analizowanych schematów leczenia przeciw nadciśnieniu	Kryteria odpowiedzi na leczenie zdefiniowano następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej <90 mm Hg i/lub spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej >10 mm Hg i/lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej >20 mm Hg główny punkt końcowy badania
Profil bezpieczeństwa	
Ocena profilu bezpieczeństwa analizowanych schematów leczenia przeciw nadciśnieniu	Występowanie działań niepożądanych oraz badania laboratoryjne krwi i moczu dotatkowy punkt końcowy badania

W badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] uwzględniono pacjentów w wieku 65-85 lat z niepowikłanym, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym krwi o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Pierwotne nadciśnienie tętnicze zdefiniowano jako: rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej >95 mm Hg i <114 mm Hg i/lub skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej >160 mm Hg i <210 mm Hg [3].

Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci uczestniczyli w 15-dniowej fazie wypłukania (ang. *wash-out period*), po której zostali zrandomizowani do jednej z czterech grup:

- grupa 1 (N=22): amlodypina podawana w dawce 5 mg/dobę przez pierwsze 4 tygodnie, następnie wzrost dawki do 10 mg/dobę przez kolejne 4 tygodnie,
- grupa 2 (N=20): eprosaran stosowany w dawce 600 przez pierwsze 4 tygodnie, następnie wzrost dawki do 1200 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych),
- grupa 3 (N=21): amlodypina podawana w dawce 5 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem stosowanym w dawce 2,5 mg/dobę przez pierwsze 4 tygodnie, następnie wzrost dawki

amlodypiny do 10 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem stosowanym w niezmienionej dawce 2,5 mg/dobę,

- grupa 4 (N=23): imidapril stosowany w dawce 10 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem podawanym w dawce 2,5 mg/dobę przez pierwsze 4 tygodnie, następnie wzrost dawki imidaprilu do 20 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem stosowanym w niezmienionej dawce 2,5 mg/dobę [3].

W niniejszym opracowaniu uwzględniono przede wszystkim wyniki uzyskane przez pacjentów z grupy 1 i z grupy 3, pozwalające na ocenę efektywności klinicznej indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną w porównaniu do amlodypiny w monoterapii. Pozostałych dwóch grup pacjentów nie uwzględniano, ponieważ stosowali leki przeciw nadciśnieniu (eprosaran i imidapril), które nie podlegały ocenie w niniejszym opracowaniu.

W badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów włączonych do badania (ogółem N=86). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 8 tygodni. W badaniu zastosowano amlodypinę w dawce 10 mg/dobę i indapamid w dawce 2,5 mg/dobę.

Ze względu na zastosowanie w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] indapamid o natychmiastowym uwalnianiu, w niniejszym opracowaniu uwzględniono również publikację Schiavi i wsp. 2000 [4], w której przedstawiono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych z udziałem zdrowych ochotników, dotyczącą biorównoważności indapamid o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę i indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę. Wyniki obu badań wykazały biorównoważność indapamid o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę i indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę w odniesieniu do: wielkości pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu normalizowanego względem dawki ($AUC/dawka$), minimalnego stężenia leku w osoczu oraz wielkości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu w osoczu normalizowanego względem dawki ($AUC_T/dawka$) [4]. Wyniki obu badań potwierdziły również, że formuła indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu pozwala na stopniowe uwalnianie się leku, a przemawia za tym: niższe stężenie maksymalne leku w osoczu, dłuższy czas, po którym stężenie leku osiąga wartość maksymalną w osoczu oraz dłuższy czas, po którym stężenie leku w osoczu przekracza 75% stężenia maksymalnego, jak również brak zmian w okresie półtrwania leku w osoczu, ponadto dobowe fluktuacje między najwyższym i najniższym stężeniem leku w osoczu (PTF) były 4-krotnie niższe w porównaniu do indapamid o natychmiastowym uwalnianiu [4]. W zakresie profilu bezpieczeństwa w obu badaniach nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w: parametrach życiowych, ciśnieniu tętniczemu krwi, pulsie, wynikach badania EKG, analizach chemicznych, wynikach badań krwi i moczu oraz w masie ciała ochotników.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Zatem, dawki leków zastosowane w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] odpowiadały zaleceniom zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5/ 10 mg/dobę, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) [10].

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ AMLODYPINY I INDAPAMIDU O NATYCHMIASTOWYM UWALNIANIU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNANIU DO AMLODYPINY PODAWANEJ W MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej do badania Antonopoulos i wsp. 2008 [3] dla okresu obserwacji wynoszącego 8 tygodni.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) amlodypiny w dawce 5-10 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5-10 mg/dobę; okres obserwacji 4 i 8 tygodni [3].

Punkt końcowy		Grupa badana Amlodypina/ indapamid N=21 n* (%)	Grupa kontrolna Amlodypina N=22 n* (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Uzyskanie odpowiedzi na leczenie	w 4. tygodniu	5 (25,0)	5 (22,7)	1,05 [0,37; 2,98]	>0,05	-
	w 8. tygodniu	8 (40,0)	9 (40,9)	0,93 [0,44; 1,94]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała **brak istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących wymaganą odpowiedź na leczenie w:

- 4. tygodniu terapii z zastosowaniem amlodypiny w dawce 5 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę,
- 8. tygodniu terapii z zastosowaniem amlodypiny w dawce 10 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 10 mg/dobę.

Porównanie skuteczności klinicznej między schematami leczenia w 4. tygodniu terapii **nie wykazało istotnego statystycznie** spadku skurczowego ($p = 0,167$) ani rozkurczowego ($p = 0,252$) ciśnienia tętniczego krwi [3]. Porównania między poszczególnymi schematami leczenia również **nie wykazały istotnego statystycznie** ($p > 0,05$) spadku skurczowego ani rozkurczowego ($p = 0,252$) ciśnienia

5.3. Analiza efektywności klinicznej indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym w porównaniu do amlodypiny podawanej w monoterapii

tętniczego krwi, z wyjątkiem istotnie statystycznie ($p=0,025$) większego spadku skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (o 5,70 mm Hg) w grupie badanej leczonej amlodypiną w dawce 5 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu do grupy otrzymującej eprosartan w dawce 600 mg/dobę, na korzyść amlodypiny w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu ($p=0,025$) [3]. Zatem, amlodypina w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu jest **porównywalnie skuteczna** ($p>0,05$) co amlodypina w monoterapii w 4. tygodniu leczenia w odniesieniu do redukcji skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) amlodypiny w dawce 10 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 10 mg/dobę; okres obserwacji 8 tygodni [3].

Punkt końcowy		Grupa badana Amlodypina/ indapamid N=21 Średnia	Grupa kontrolna Amlodypina N=22 Średnia	MD [^]	Wartość p [^]
Redukcja ciśnienia tętniczego krwi	skurczowego	b.d.	b.d.	4,82	<0,05*
	rozkurczowego	b.d.	b.d.	4,51	<0,05**

[^] wartości podane w publikacji referencyjnej [3]. * wartość p wyniosła w teście Schaffé 0,148, w teście Bonferroni 0,129, w teście Tuckey 0,096, w teście LSD 0,021. ** wartość p wyniosła w teście Schaffé 0,003, w teście Bonferroni 0,001, w teście Tuckey 0,001, w teście LSD 0,000.

Porównanie skuteczności klinicznej między schematami leczenia w 8. tygodniu terapii wykazało **istotnie statystycznie większy** spadek skurczowego ($p=0,001$) oraz rozkurczowego ($p<0,001$) ciśnienia tętniczego krwi [3]. Analiza *post hoc* wykazała również **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **większy** spadek skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w grupie badanej leczonej amlodypiną w dawce 10 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej amlodypiną w dawce 10 mg/dobę, **na korzyść amlodypiny w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu** [3].

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA AMLODYPINY I INDAPAMIDU O NATYCHMIASTOWYM UWALNIANIU PODAWANYCH W RAMACH TERAPII SKOJARZONEJ (POLITERAPII) W LECZENIU PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM SAMOISTNYM W PORÓWNANIU DO AMLODYPINY PODAWANEJ W MONOTERAPII [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej do badania Antonopoulos i wsp. 2008 [3] dla okresu obserwacji wynoszącego 8 tygodni.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

W zakresie profilu bezpieczeństwa w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] podano jedynie, że złożone schematy leczenia, w tym amlodypina w dawce 5-10 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę, były dobrze tolerowane przez pacjentów. Ponadto, w żadnej z analizowanych grup nie zgłoszono występowania działań niepożądanych, ani reakcji alergicznych w okresie 8 tygodni leczenia. Nie zaobserwowano również klinicznie istotnych nieprawidłowości w wynikach badań krwi oraz badań biochemicznych [3].

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZŁOŻONYCH W PORÓWNANIU DO PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W ODDZIELNYCH PREPARATACH (POLITERAPIA) W TERAPII PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

W celu oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations*; FDC/ ang. *Single-Pill Combinations*; SPC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (ang. *Free-Equivalent Combinations*, FEC/ ang. *Free-Combinations*, FC) w terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uwzględniono w niniejszym opracowaniu przegląd systematyczny z meta-analizą opracowany przez Gupta i wsp. 2010 [13], uzupełniony o nowe badania, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach przeglądu systematycznego Gupta i wsp. 2010 [13].

Przegląd systematyczny z meta-analizą opracowany przez Gupta i wsp. 2010 [13] oparto na badaniach zidentyfikowanych po przeszukaniu: bazy *PubMed* w okresie od 1966 roku do lutego 2008 roku, bazy *Web of Science* w okresie od 1970 roku do kwietnia 2008 roku i bazy *Cochrane Controlled Trial Registry* w okresie od 1800 roku do kwietnia 2008 roku. Strategię wyszukiwania badań zastosowaną w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [13], wykorzystano do odnalezienia nowych badań, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach przeglądu systematycznego [13] i przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.1.). W przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [13] uwzględniono badania kliniczne i badania kohortowe opublikowane w języku angielskim, które dotyczyły porównania produktów leczniczych złożonych (FDC) względem takich samych produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w takich samych dawkach (lub produktów leczniczych tej samej klasy stosowanych w oddzielnych preparatach) w terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, i które zawierały dane dotyczące następujących punktów końcowych: stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*), wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*), skuteczność w redukcji ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa.



Stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) zdefiniowano jako liczbę przyjętych tabletek lub współczynnik przyjmowania leku (ang. *Medicine Possession Ratio; MPR*) oszacowany na podstawie liczby dni przyjmowania leku między otrzymaniem kolejnych recept w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [13] oraz w badaniach [14], [15], [16], [17], [18]. Wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) określono w oparciu o okres do wznowienia recepty [13]. W badaniach Zeng i wsp. 2010 [19] i Ferrario i wsp. 2013 [20] stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *adherence*) zdefiniowano jako odsetek dni, w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów, w oparciu o ilość tabletek przepisanych na receptę (ang. *Proportion of Days Covered; PDC*).

Ostatecznie w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [13] uwzględniono 15 badań: 5 badań randomizowanych (1 badanie w układzie równoległym i 4 badania w układzie naprzemiennym), 2 z tych badań było podwójnie zamaskowanych, pozostałe były otwarte, 4 badania nierandomizowane w układzie naprzemiennym, 6 badań retrospektywnych kohortowych (badanie Dezii 2000 zawierało dane dla 2 różnych schematów leczenia FDC vs FEC, dlatego przedstawiono je oddzielnie).

Ponadto, zidentyfikowano 8 nowych publikacji [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21]: 6 badań retrospektywnych kohortowych oraz 2 nowe publikacje dotyczące badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [13]. Wyniki opublikowane w postaci abstraktu Jackson i wsp. 2006 i uwzględnione w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [13], zastąpiono wynikami przedstawionymi w pełnotekstowej publikacji Brixner i wsp. 2008 [14], dotyczyły one tego samego badania. Badanie Dickson i wsp. 2008b [15] zawiera dane uzyskane w populacji pacjentów w wieku 18-99 lat, natomiast badanie Dickson i wsp. 2008a uwzględnione w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [13] zawiera dane uzyskane w populacji osób starszych w wieku 65-99 lat. Ostatecznie nie uwzględniono badania Kungshai i wsp. 2013 [22], ponieważ sposób przedstawienia danych nie pozwolił na ich wykorzystanie w niniejszym opracowaniu.

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [13] oraz nowych zidentyfikowanych badań [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21].

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Tabela 1.1. Charakterystyka badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [13].

Badania	Metodyka badania	Grupa badana FDC	Grupa kontrolna FEC	FDC/FEC (ogółem) n/n (N)	Okres obserwacji	Płeć (%) Mężczyźni / kobiety	Wiek (lata) Średnia [zakres]	Punkty końcowe	Jakość badania
Solomon i Dawes 1980	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym	bendrofluazyd 2,5 mg + propranolol 80,0 mg	bendrofluazyd 2,5 mg, propranolol 80,0 mg	14/14 (20)	14 tygodni	50/ 50*	44 [28; 63]	zmiana ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa, stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i>)	dobra
Nissinen i Tuomilehto 1980	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym	atenolol 100 mg + chlortalidon 25 mg	atenolol 100 mg, chlortalidon 25 mg	23/23 (23)	16 tygodni	62,2/ 34,8*	47,9 [31,0; 62,0]	zmiana ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa	dobra
Asplund i wsp. 1984	RCT, w układzie naprzemiennym, wielośrodkowe	pindolol 10 mg + kloпамid 5 mg	pindolol 10 mg, kloпамid 5 mg	80/80 (160)	8 miesięcy	61,2/ 38,8*	51	zmiana ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa, stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i>)	dość dobra
Olvera i wsp. 1991	RCT, w układzie naprzemiennym	lizynopryl 20,0 mg + tiazyd 12,5 mg	lizynopryl 20,0 mg, tiazyd 12,5 mg	14/14 (29)	14 tygodni	b.d.	[30; 70]	zmiana ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa	dość dobra
Mancia i Omboni 2004	RCT, w układzie równoległym, wielośrodkowe	kandesartan cyksetylu 16,0 mg + HCTZ 12,5 mg	kandesartan cyksetylu 16,0 mg, HCTZ 12,5 mg	195/203 (409)	12 tygodni	64/ 36*	55,5 [26,0; 79,0]	zmiana ciśnienia tętniczego krwi, normalizacja ciśnienia tętniczego krwi (rozkurczowe <90 mm Hg i/lub skurczowe <140 mm Hg)	dobra
Bengtsson i wsp. 1979	Non-RCT, w układzie naprzemiennym	oksprenolol 80 mg + chlortalidon 10 mg	diuretyk, β-bloker	28/28 (34)	16 tygodni	53,6/ 46,4*	56,3 [33,0; 79,0]	zmiana ciśnienia tętniczego krwi	dość dobra
Ebbutt i Eisdon-Dew 1979	Non-RCT, w układzie naprzemiennym, wielośrodkowe	oksprenolol 160 mg + cyklopentiazyd 0,25 mg	oksprenolol, cyklopentiazyd	30/30 (47)	12 miesięcy	36,7/ 63,3*	59	ciśnienie tętnicze krwi <160/95 mm Hg	dość dobra

6. Analiza efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (politerapia) w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Badania	Metodyka badania	Grupa badana FDC	Grupa kontrolna FEC	FDC/FEC (ogółem) n/n (N)	Okres obserwacji	Płeć (%) Mężczyźni / Kobiety	Wiek (lata) Średnia [zakres]	Punkty końcowe	Jakość badania
Forrest 1980	Non-RCT, w układzie naprzemiennym	chlorowodorek oksprenololu 160,0 mg + cyclopendthiazide 0,25 mg	diuretyk, β-bloker	1050/1050 (1117)	8 tygodni	34,7/ 65,3*	56,5	zmiana ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa	dość dobra
Schweizer i wsp. 2007	Non-RCT, w układzie naprzemiennym, wielośrodkowe	walsartan 160 mg + HCTZ 25 mg	kandesartan 32 mg, HCTZ 25 mg	138/197 (197)	6 miesięcy	47,6/ 52,4*	58,15 [22,0; 79,0]	zmiana ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa, stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i>)	dość dobra
Dezii 2000	Retrospektywne, kohortowe	lizynopryl + HCTZ	lizynopryl, diuretyk	1644/624 (2268)	1 rok	b.d.	b.d.	wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i>)	dobra
Dezii 2000	Retrospektywne, kohortowe	maleinian enalaprylu + HCTZ	maleinian enalaprylu, diuretyk	969/705 (1674)	1 rok	b.d.	b.d.	wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i>)	dobra
Taylor i Shohelber 2003	Retrospektywne, kohortowe	amlodypina bezylanu + chlorowodorek benazeprylu	DHP CCB, ACEI	2754/2978 (5732)	2 lata	50/ 50*	53 [18; 64]	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i>)	dobra
Gerbino i Shohelber 2007	Retrospektywne, kohortowe	amlodypina bezylanu + chlorowodorek benazeprylu	DHP CCB, ACEI	2839/3367 (6206)	1 rok	b.d.	b.d.	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i>)	bardzo dobra
Jackson i wsp. 2006	Retrospektywne, kohortowe	walsartan + HCTZ	walsartan, HCTZ	8150/561 (8711)	1 rok	b.d.	>18	wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i>)	dobra
Dickson i Plauschina t 2008a	Retrospektywne, kohortowe	amlodypina bezylanu + chlorowodorek benazeprylu	DHP CCB, ACEI	2336/3368 (5704)	5 lat	17,4/ 82,6*	76	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i>)	dobra

HCTZ – hydrochlorotiazyd, ACEI (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*) – inhibitor konwertazy angiotensyny, DHP CCB (ang. *Dihydropyridine Calcium Channel Blocker*) – blokery (antagoniści) kanałów wapniowych pochodne dihydropirydyny. * wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Tabela 12. Charakterystyka nowych badań opublikowanych w latach 2008-2014 [14]-[21].

Badania	Metodyka badania	Grupa badana FDC	Grupa kontrolna FEC	FDC/FEC (ogółem) n/n (N)	Okres obserwacji	Płeć (%) Mężczyźni / kobiety	Wiek (lata) Średnia [zakres]	Punkty końcowe	Jakość badania
[14] Britner i wsp. 2008	Retrospektywne, kohortowe	walsartan + HCTZ	walsartan, HCTZ	8150/561 (8711), wyniki dla: 1628/561 (2189)	1 rok	47,3/ 52,7	≥18	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i>), wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i>)	dobra
[15] Dickson i Plauschinat 2008b	Retrospektywne, kohortowe	amlodypina bezylanu + chlorowodorek benazeprylu	DHP CCB, ACEI	3363/713 (4076)	1 rok	25,3*/ 74,7	62,2 [18; 99]	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i>)	dobra
[16] Hess i wsp. 2008	Retrospektywne, kohortowe	ARB + HCTZ; ACEI + HCTZ; ACEI + CCB	ARB, HCTZ; ACEI, HCTZ; ACEI, CCB	7224/7225 (14449)	1 rok	43,1*/ 56,9*	62,06-62,86	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i>), wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i>)	dobra
[17] Shaya i wsp. 2009	Retrospektywne, kohortowe	ACEI + HCTZ; ACEI + CCB	ACEI, HCTZ; ACEI, CCB	202/366 (568)	1 rok	36,27*/ 63,73	≥18	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i>)	dość dobra
[18] Yang i wsp. 2010	Retrospektywne, kohortowe	ARB + CCB, ARB + HCTZ, ACEI + HCTZ	ARB, CCB; ARB, HCTZ; ACEI, HCTZ	382476/ 197375 (579851)	6 miesięcy	46,4*/ 53,6*	56,8-63,1 [≥18]	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance</i>), wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i>)	dobra
[19] Zeng i wsp. 2010	Retrospektywne, kohortowe	ARB + CCB	ARB, CCB	2213/2312 (4525)	13 miesięcy	39,4-52,7*/ 47,3-60,6	60,12-67,39 [≥18]	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i>), wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i>)	dość dobra
[20] Ferrario i wsp. 2013^	Retrospektywne, kohortowe	amlodypina + olmesartan	amlodypina, ARB	4864/7748 (12612)	12 miesięcy	54,4*/45,6*	53,8-60,7 [≥18]	stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>adherence</i>), wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i>)	dobra

6. Analiza efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (politerapia) w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Badania	Metodyka badania	Grupa badana FDC	Grupa kontrolna FEC	FDC/FEC (ogółem) n/n (N)	Okres obserwacji	Płeć (%) Mężczyźni / kobiety	Wiek (lata) Średnia [zakres]	Punkty końcowe	Jakość badania
[21] Bronsert i wsp. 2013 ^{^^}	Retrospektywne, kohortowe	ACEI + tiazyd, ARB + tiazyd, ACEI + CCB, ACEI + β-bloker, β-bloker + tiazyd, CCB + tiazyd, ARB + CCB, β-bloker + CCB, ARB + β-bloker, ACEI + ARB	ACEI, tiazyd; ARB, tiazyd; ACEI, CCB; ACEI, β-bloker; β-bloker, tiazyd; CCB, tiazyd; ARB, CCB; β-bloker, CCB; ARB, β-bloker; ACEI, ARB	795/712 (1507)	6 miesięcy	45,5*/54,5*	52,9-61,9	zmiana ciśnienia tętniczego krwi	dość dobra

HCTZ – hydrochlorotiazyd, ACEI (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*) – inhibitor konwertazy angiotensyny, DHP CCB (ang. *Dihydropyridine Calcium Channel Blocker*) – bloker (antagonista) kanałów wapniowych pochodne dihydropirydyny, ARB (ang. *Angiotensin Receptor Blocker*) – bloker (antagonista) receptora angiotensyny. * wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ grupy leczonej amlodypiną + benazeprylem nie uwzględniono, ponieważ benazepryl należy do innej klasy leków. ^^ uwzględniono tylko porównanie między grupą FDC i grupą FEC.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) [13]-[20].

Badania	Referencja	Grupa badana FDC n/N (%)	Grupa kontrolna FEC n/N (%)	OR [95% CI]	Wartość p
Schweizer i wsp. 2007	[13]	b.d.	b.d.	1,08 [0,75; 1,54]^	>0,05**
Asplund i wsp. 1984	[13]	b.d.	b.d.	1,74 [0,96; 3,15]^	>0,05**
Meta-analiza badań klinicznych, I ² =45,6%, p=0,175 (fixed)^				1,22 [0,90; 1,66]^	0,192*
Taylor i wsp. 2003	[13]	b.d.	b.d.	1,09 [0,80; 1,51]^	>0,05**
Gerblino i wsp. 2004	[13]	b.d.	b.d.	1,28 [0,93; 1,75]^	>0,05**
Dickson i wsp. 2008a	[13]	b.d.	b.d.	1,29 [0,89; 1,89]^	>0,05**
Dickson i wsp. 2008b	[15]	1971*/3363 (58,6)	343*/713 (48,1)	1,53 [1,29; 1,80]*	<0,05^
Brixner i wsp. 2008	[14]	1011*/1628 (62,1)	297*/561 (53,0)	1,46 [1,19; 1,78]*	<0,001^
Hess i wsp. 2008	[16]	5555*/7224 (76,9)	3930*/7225 (54,4)	2,79 [2,60; 3,00]*	<0,001^
Shaya i wsp. 2009	[17]	62/202 (30,69)	79/366 (21,58)	1,61 [1,07; 2,42]*	0,02^
Yang i wsp. 2010	[18]	278443*/382476 (72,8)	120991*/197375 (61,3)	1,69 [1,67; 1,71]*	<0,05**
Zeng i wsp. 2010	[19]	b.d.	b.d.	1,90 [1,75; 2,08]^	<0,001^
Ferrario i wsp. 2013	[20]	947*/2146 (44,12)	295*/1513 (19,53)	3,26 [2,79; 3,81]*	<0,001^
Meta-analiza badań kohortowych, I ² =96,7%, p<0,001 (random)*				1,74 [1,44; 2,10]*	<0,001*
Meta-analiza (ogółem), I ² =96,0%, p<0,001 (random)*				1,68 [1,41; 2,00]*	<0,001*

* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ** wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru OR. ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Meta-analiza przeprowadzona na podstawie badań klinicznych (RCT i non-RCT) oraz obserwacyjnych kohortowych wykazała, że **istotnie statystycznie** ($p < 0,001$) **większy** odsetek pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) stosował się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej.

Istotny statystycznie ($p < 0,001$) wynik w zakresie stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) uzyskano również, gdy meta-analiza objęła jedynie retrospektywne badania kohortowe, na korzyść przyjmowania złożonych produktów leczniczych (FDC). Natomiast, **nie wykazano istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odniesieniu do stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) między pacjentami przyjmującymi złożone produkty lecznicze (FDC) i chorymi otrzymującymi produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, gdy meta-analiza objęła jedynie badania kliniczne eksperymentalne, co może wynikać z uwzględnienia jedynie 2 badań.

6. Analiza efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (politerapia) w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym



Tabela 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) [13], [14], [16], [18].

Badania	Referencja	Grupa badana FDC n/N (%)	Grupa kontrolna FEC n/N (%)	OR [95% CI]	Wartość p
Dezii 2000	[13]	b.d.	b.d.	1,19 [0,83; 1,71]^	>0,05**
Dezii 2000	[13]	b.d.	b.d.	1,22 [0,85; 1,75]^	>0,05**
Brixner i wsp. 2008	[14]	879*/1628 (54)	107*/561 (19)	4,98 [3,93; 6,34]*	<0,001^
Hess i wsp. 2008	[16]	4212*/7224 (58,3)	1077*/7225 (14,9)	7,98 [7,36; 8,65]*	<0,001^
Yang i wsp. 2010	[18]	155668*/382476 (40,7)	117043*/197375 (59,3)	0,47 [0,47; 0,48]*	<0,05**
Meta-analiza badań kohortowych, I²=99,9%, p<0,001 (random)*				1,94 [0,37; 10,23]*	0,436*

* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ** wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru OR. ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Meta-analiza przeprowadzona na podstawie retrospektywnych badań kohortowych wykazała **brak istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** między odsetkami pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, w zakresie wytrwałości stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*). Meta-analiza wykazała jednak u pacjentów stosujących złożone produkty lecznicze (FDC) trend w kierunku większej wytrwałości stosowania się do zaleceń leczenia.

Tabela 15. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) definiowana jako średni czas trwania leczenia [19], [20].

Badania	Referencja	Grupa badana FDC Średnia ± SD [N]	Grupa kontrolna FEC Średnia ± SD [N]	MD/ HR [95% CI]	Wartość p
Zeng i wsp. 2010	[19]	215,56 [2213]	174,48 [2312]	HR=0,66 [0,63; 0,70]^	<0,001^
Ferrario i wsp. 2013	[20]	339,76 ± 224,08 [2146]	233,72 ± 238,56 [1513]	MD=106,04 [90,90; 121,18]*	<0,001^

* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Analiza wyników retrospektywnych badań kohortowych wykazała, że pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) cechowała **istotnie statystycznie** ($p<0,001$) **większa** wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*), mierzona jako średni czas trwania terapii, w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Tabela 16. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych [13], [21].

Badania	Referencja	Grupa badana FDC Średnia zmiana ± SD [N]	Grupa kontrolna FEC Średnia zmiana ± SD [N]	MD [95% CI]	Wartość p
Forrest 1980	[13]	b.d.	b.d.	-12,0 [-13,8; -10,2]^	<0,05**
Bengtsson i wsp. 1979	[13]	b.d.	b.d.	-2,0 [-14,9; 10,9]^	>0,05**
Ebbutt i wsp. 1979	[13]	b.d.	b.d.	-10,0 [-20,6; 0,6]^	>0,05**
Schweizer i wsp. 2007	[13]	b.d.	b.d.	0,2 [-2,7; 3,1]^	>0,05**
Meta-analiza badań non-RCT, I²=94,0%, p=0,000 (random)^				-6,1 [-14,7; 2,6]^	>0,05**
Nissinen i wsp. 1980	[13]	b.d.	b.d.	-0,4 [-5,9; 5,1]^	>0,05**
Asplund i wsp. 1984	[13]	b.d.	b.d.	1,7 [-2,4; 5,8]^	>0,05**
Solomon i wsp. 1980	[13]	b.d.	b.d.	1,9 [-13,7; 17,5]^	>0,05**
Olvera i wsp. 1991	[13]	b.d.	b.d.	2,0 [-13,7; 17,7]^	>0,05**
Mancla i wsp. 2004	[13]	b.d.	b.d.	-14,7 [-22,8; -6,6]^	<0,05**
Meta-analiza badań RCT, I²=69,4%, p=0,011 (random)^				-2,4 [-8,8; 4,0]^	>0,05**
Meta-analiza (ogółem prospektywne) I²=90,4%, p=0,001 (random)^				-4,1 [-9,8; 1,5]	>0,05**
Bronsert i wsp. 2013 (retrospektywne kohortowe)	[21]	-17,3 ± 11,6 [795]***	-12,0 ± 11,5 [712]***	-5,3 [-6,5; -4,1]*	<0,05*

* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ** wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru MD. *** wartości określone po eliminacji czynników zakłócających (różnicy w wyjściowej charakterystyce porównywanych kohort); wartości obliczone przed adjustacją względem czynników zakłócających bardziej korzystne dla FDC [21]. ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Meta-analiza przeprowadzona na podstawie badań klinicznych (RCT i non-RCT) wykazała **brak istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** między grupą pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) w porównaniu do grupy chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej w zakresie redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych [13]. Podobne wyniki uzyskano, gdy oddzielnie analizowano wyniki badań randomizowanych i nierandomizowanych [13]. Jedynie w retrospektywnym badaniu kohortowym Bronsert i wsp. 2013 [21] pacjenci przyjmujący złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, uzyskali **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większą** redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych.



Tabela 17. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych [13], [21].

Badania	Referencja	Grupa badana	Grupa kontrolna	MD [95% CI]	Wartość p
		FDC Średnia zmiana ± SD [N]	FEC Średnia zmiana ± SD [N]		
Forrest 1980	[13]	b.d.	b.d.	-9,0 [-9,8; -8,2]^	<0,05**
Bengtsson i wsp. 1979	[13]	b.d.	b.d.	-2,0 [-8,3; 4,3]^	>0,05**
Ebbutt i wsp. 1979	[13]	b.d.	b.d.	-3,7 [-8,3; 0,9]^	>0,05**
Schweizer i wsp. 2007	[13]	b.d.	b.d.	-1,9 [-3,6; -0,2]^	<0,05**
Meta-analiza badań non-RCT, I ² =94,9%, p=0,000 (random)^				-4,4 [-9,3; 0,6]^	>0,05**
Nissinen i wsp. 1980	[13]	b.d.	b.d.	-1,4 [-4,4; 1,6]^	>0,05**
Asplund i wsp. 1984	[13]	b.d.	b.d.	3,5 [1,0; 6,0]^	<0,05**
Solomon i wsp. 1980	[13]	b.d.	b.d.	2,0 [-5,4; 9,4]^	>0,05**
Olvera i wsp. 1991	[13]	b.d.	b.d.	-1,0 [-7,4; 5,4]^	>0,05**
Mancia i wsp. 2004	[13]	b.d.	b.d.	-13,8 [-19,4; -8,2]^	<0,05**
Meta-analiza badań RCT, I ² =87,6%, p<0,001 (random)^				-2,0 [-7,5; 3,4]^	>0,05**
Meta-analiza (ogółem) I ² =94,9%, p=0,000 (random)^				-3,1 [-7,1; 0,9]^	>0,05**
Bronsert i wsp. 2013 (retrospektywne kohortowe)	[21]	-10,1 ± 6,8 [795]***	-6,0 ± 7,5 [712]***	-4,1 [-4,8; -3,4]*	<0,05*

* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ** wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru MD. *** wartości określone po eliminacji czynników zakłócających (różnicy w wyjściowej charakterystyce porównywanych kohort); wartości obliczone przed adjustacją względem czynników zakłócających bardziej korzystne dla FDC [21]. ^ wartośći podane w publikacjach referencyjnych.

Meta-analiza przeprowadzona na podstawie badań klinicznych (RCT i non-RCT) wykazała **brak istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) różnic między grupą pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) w porównaniu do grupy chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej w zakresie redukcji rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych [13]. Podobne wyniki uzyskano, gdy oddzielnie analizowano wyniki badań randomizowanych i nierandomizowanych [13]. Jedynie w retrospektywnym badaniu kohortowym Bronsert i wsp. 2013 [21] pacjenci przyjmujący złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, uzyskali **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większą** redukcję rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – normalizacja ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego i rozkurczowego) [13], [21].

Badania	Referencja	Grupa badana FDC n/N (%)	Grupa kontrolna FEC n/N (%)	OR [95% CI]	Wartość p
Schweizer i wsp. 2007	[13]	b.d.	b.d.	1,63 [0,93; 2,83]^	>0,05**
Ebbutt i wsp. 1979	[13]	b.d.	b.d.	1,43 [0,76; 2,68]^	>0,05**
Mancia i wsp. 2004	[13]	b.d.	b.d.	1,13 [0,78; 1,64]^	>0,05**
Meta-analiza badań klinicznych, I²=0,0%, p=0,533^				1,30 [0,98; 1,71]^	>0,05**
Bronsert i wsp. 2013	[21]	455/795 (57,2%)*	303/712 (42,5%)*	1,81 [1,47; 2,22]*	<0,0001*

* wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru OR. ** wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru OR. *** wartości określone po eliminacji czynników zakłócających (różnicy w wyjściowej charakterystyce porównywanych kohort); wartości obliczone przed adlustracją względem czynników zakłócających bardziej korzystne dla FDC [21].^ wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Meta-analiza przeprowadzona na podstawie badań klinicznych RCT i non-RCT wykazała, że prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego krwi było **porównywalne** ($p > 0,05$) w grupie pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) względem grupy chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej [13]. Jedynie w retrospektywnym badaniu Bronsert i wsp. 2013 [21] **istotnie statystycznie** ($p < 0,0001$) **większy** odsetek pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do grupy chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, uzyskał normalizację ciśnienia tętniczego krwi.

Pomimo braku istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy porównywanymi grupami, wyniki przeprowadzonych meta-analiz wykazały trend w kierunku większej redukcji skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych, jak również większego prawdopodobieństwa normalizacji ciśnienia tętniczego krwi, w grupie pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC).

6. Analiza efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (politerapia) w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Tabela 19. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – działania niepożądane [13].

Badania	Referencja	Grupa badana FDC n/N (%)	Grupa kontrolna FEC n/N (%)	OR [95% CI]^	Wartość p*
Schweizer i wsp. 2007	[13]	b.d.	b.d.	0,50 [0,21; 1,20]	>0,05
Forrest i wsp. 1980	[13]	b.d.	b.d.	0,73 [0,43; 1,24]	>0,05
Olvera i wsp. 1991	[13]	b.d.	b.d.	1,00 [0,40; 2,47]	>0,05
Mancia i wsp. 2004	[13]	b.d.	b.d.	1,31 [0,58; 2,99]	>0,05
Nissinen i wsp. 1980	[13]	b.d.	b.d.	0,80 [0,39; 1,66]	>0,05
Meta-analiza badań klinicznych, I²=0,0%, p=0,584[^]				0,80 [0,58; 1,11]	>0,05

* wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru OR. ^ wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Meta-analiza przeprowadzona na podstawie badań klinicznych RCT i non-RCT wykazała, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było **porównywalne** ($p > 0,05$) w grupie pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) względem grupy chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej [13].

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – zdarzenia sercowo-naczyniowe [20].

Badania	Referencja	Grupa badana FDC n/N (%)	Grupa kontrolna FEC n/N (%)	OR [95% CI]^	Wartość p*
Ferrario i wsp. 2013	[20]	127*/2146 (5,94)	256*/1513 (16,89)	0,31 [0,24; 0,39]	<0,05

* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza przeprowadzona na podstawie retrospektywnego badania kohortowego Ferrario i wsp. 2013 [20] wykazała, że u **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszego** odsetka pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, odnotowano zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Podsumowując, wykazano, że zastosowanie produktu złożonego w leczeniu nadciśnienia tętniczego związane jest z istotnym statystycznie ($p < 0,001$) wzrostem współpracy pacjenta z lekarzem w odniesieniu do stosowania składników produktu złożonego podawanych w osobnych preparatach w terapii skojarzonej. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, niemniej jednak zaobserwowano korzystny trend na korzyść stosowania produktu złożonego w przypadku punktów końcowych skorelowanych ze stopniem stosowania się do zaleceń lekarza (wyrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia, redukcja skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego krwi). Ponadto, na podstawie badania Ferrario i wsp. 2013 [20] wykazano, że wyższy

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

stopień współpracy pacjenta z lekarzem może przełożyć się na niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Zaobserwowano istotną heterogenność ($p < 0,1$ oceniające testem Q Cochrane'a) wyników meta-analizy w odniesieniu do większości punktów końcowych badań włączonych do niniejszego opracowania. Analogicznie jak w przypadku przeglądu Gupta 2010 [13], zbadano powody wystąpienia heterogenności z wykorzystaniem analizy podgrup (definiowanych w zależności od typu badań) oraz z wykorzystaniem meta-regresji.

Mając na uwadze niską wiarygodność meta-regresji uwzględniającej kilka predyktorów jednocześnie przy niskiej liczbie badań, a także niską wiarygodność meta-regresji dla niewielkiej liczby badań, w ramach opracowania przeprowadzono serię jednoczynnikowych meta-regresji oraz wieloczynnikową meta-regresję dla punktu końcowego: stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/adherence*; 12 badań). Uwzględniono następujące czynniki predykcyjne: typ badania (kliniczne vs. obserwacyjne, prospektywne vs. retrospektywne), liczba miesięcy obserwacji, odsetek kobiet, średni wiek.

Ocena istotności wpływu poszczególnych czynników na obserwowany efekt została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki jednoczynnikowej meta-regresji – ocena istotności statystycznej wpływu poszczególnych czynników na różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy FDC i FEC.

Czynnik:	Randomizacja	Retrospektywna obserwacji	Okres obserwacji	Odsetek kobiet	Średni wiek
Punkt końcowy:					
Stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance/adherence</i>)	$p=0,928$	$p=0,398$	$p=0,439$	$p=0,418$	$p=0,926$

Zarówno w ramach jednoczynnikowej (tabela powyżej), jak i wieloczynnikowej (dane nieprzedstawione) meta-regresji, nie zidentyfikowano czynników tłumaczących istotną heterogenność obserwowanego efektu zastosowania FDC w miejsce FEC. Na tej podstawie nie przeprowadzono modyfikacji zaplanowanej meta-analizy (przedstawionych wyników modeli efektów losowych przy istotnej heterogenności, z uwzględnieniem podgrup różniących się typem badań).



7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania kliniczne [5]-[8], [9] o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w analizowanym wskazaniu. Uwzględnione badania są badaniami randomizowanymi, jednak ze względu na porównanie indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej z preparatami, które nie zostały wybrane na komparatory, w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.5.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej **badania o niższej wiarygodności** [5]-[8], [9] wskazują na skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny stosowanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) u pacjentów pierwotnym z nadciśnieniem tętniczym.

Wyniki badania [9] wykazały, że zastosowanie indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę i amlodypiny w dawce 10 mg/dobę w ramach terapii skojarzonej u pacjentów ze zdiagnozowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory serca skutecznie zmniejszyło ciśnienie tętnicze krwi, zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe, oraz unormowało rytm okołodobowy u 76,9% chorych w okresie 24 tygodni obserwacji. Zastosowane leczenie było również dobrze tolerowane, ponieważ nie odnotowano żadnego przypadku rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [9].

Ponadto, w badaniu o akronimie NESTOR [5]-[8] wykazano skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę i amlodypiny w dawce 5-10 mg/dobę stosowanych w ramach terapii skojarzonej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka - ze zdiagnozowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym krwi, cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią. Wyniki badania wykazały większą skuteczność terapii skojarzonej z zastosowaniem amlodypiny w dawce 10 mg/dobę w porównaniu do niższej dawki 5 mg/dobę w odniesieniu do wielkości spadku

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

ciśnienia tętniczego krwi. Dodatkowo, terapia skojarzona okazała się skuteczna klinicznie i dobrze tolerowana w dłuższym okresie leczenia – 1 roku [8].

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego indapamid + amlodypina lub indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa produktu złożonego indapamid + amlodypina lub indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Tertens-AM® [10]

Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po indapamidzie i amlodypinie podawanych oddzielnie to: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, opuchnięcie kostek, obrzęk i zmęczenie.

Podczas leczenia indapamidem i amlodypiną obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).



Tabela 22. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem indapamid i amlodypiny [10].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Indapamid	Amlodypina
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Agranulocytoza	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość aplastyczna	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalemia	Często Podczas badań klinicznych hipokalemię (stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 10% pacjentów i <3,2 mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.	-
	Hiperglikemia	-	Bardzo rzadko
	Hiperkalcemia	Bardzo rzadko	-
	Hiponatremia z hipowolemią*	Nieznana	-
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	-	Niezbyt często
	Zmiany nastroju (w tym lęk)	-	Niezbyt często
	Depresja	-	Niezbyt często
	Stan splątania	-	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	-	Często (zwłaszcza na początku leczenia)
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	-	Często (zwłaszcza na początku leczenia)
	Ból głowy	Rzadko	Często (zwłaszcza na początku leczenia)
	Drżenie	-	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	-	Niezbyt często
	Omdlenie	Nieznana	Niezbyt często
	Niedoczulica	-	Niezbyt często
	Parestezje	Rzadko	Niezbyt często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Rzadko	-
	Wzmoczone napięcie	-	Bardzo rzadko
Neuropatia obwodowa	-	Bardzo rzadko	
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (w tym	-	Niezbyt często

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Indapamid	Amlodypina	
	podwójne widzenie)			
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	-	Niezbyt często	
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	-	Często	
	Zawał mięśnia sercowego	-	Bardzo rzadko	
	Arytmia (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	
	<i>Torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończone zgonem)	Nieznana	-	
	Zaczerwienienie twarzy	-	Często	
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	Bardzo rzadko	Niezbyt często	
	Zapalenie naczyń	-	Bardzo rzadko	
	Duszność	-	Niezbyt często	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie śluzówki nosa	-	Niezbyt często	
	Kaszel	-	Bardzo rzadko	
	Ból brzucha	-	Często	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Rzadko	Często	
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Niestrawność	-	Niezbyt często	
	Zmieniona czynność jelit (w tym biegunka i zaparcie)	-	Niezbyt często	
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Rzadko	Niezbyt często	
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	-	Bardzo rzadko	
	Rozrost dziąseł	-	Bardzo rzadko	
	Zaparcie	Rzadko	Niezbyt często	
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Nieznana	Bardzo rzadko
		Żółtaczka	-	Bardzo rzadko
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Nieznana	Bardzo rzadko**	
Nieprawidłowa czynność wątroby		Bardzo rzadko	-	
Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątrobowej		Nieznana	-	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypki grudkowo-plamkowe	Często	-	
	Plamica	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Łysienie	-	Niezbyt często	
	Odbarwienie skóry	-	Niezbyt często	
	Nadmierne pocenie się	-	Niezbyt często	
	Świąd	-	Niezbyt często	
	Wysypka	-	Niezbyt często	
	Osutka	-	Niezbyt często	



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Indapamid	Amlodypina
	Obrzęk naczynioruchowy	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Pokrzywka	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka	Bardzo rzadko	-
	Zespół Stevensa-Johnsona	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Rumień wielopostaciowy	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia skórne złuszczające	-	Bardzo rzadko
	Obrzęk Quincke'go	-	Bardzo rzadko
	Nadwrażliwość na światło	Zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło	Bardzo rzadko
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego uogólnionego	Nieznana	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk kostek	-	Często
	Ból stawów	-	Niezbyt często
	Ból mięśni	-	Niezbyt często
	Kurcze mięśni	-	Niezbyt często
	Ból pleców	-	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu	-	Niezbyt często
	Oddawanie moczu w nocy	-	Niezbyt często
	Częste oddawanie moczu	-	Niezbyt często
	Niewydolność nerek	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	-	Niezbyt często
	Ginekomastia	-	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk	-	Często
	Zmęczenie	Rzadko	Często
	Ból w klatce piersiowej	-	Niezbyt często
	Astenia	-	Niezbyt często
	Ból	-	Niezbyt często
	Złe samopoczucie	-	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	-	Niezbyt często
	Zmniejszenie masy ciała	-	Niezbyt często
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	Nieznana	-
	Zwiększenie stężenia glukozy i kwasu moczowego we krwi podczas leczenia	Nieznana Zastosowanie tych leków moczopędnych musi być bardzo ostrożnie rozważone u pacjentów z dną moczaniową lub cukrzycą.	

* odpowiedzialna za odwodnienie i niedociśnienie ortostacyjne; jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej; częstość występowania i stopień tego wpływu są niewielkie.

** w większości przypadków jako konsekwencja cholestazy.

Donoszono o wyjątkowych przypadkach zespołu pozapiramidowego po amlodypinie.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

URPL, FDA, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), FDA, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex® nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu złożonego indapamid + amlodypina lub indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej.

8.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

Opracowania wtórne

Raport eHealthMe 2014 [11]

W przeglądzie [11] analizowano działania niepożądane odnotowane u 762 pacjentów, którzy przyjmowali amlodypinę bezylanu i indapamid w ramach terapii nadciśnienia tętniczego krwi. W przeglądzie uwzględniono raporty FDA oraz inne doniesienia. Amlodypinę bezylanu stosowało około 18 876 pacjentów, a indapamid około 6 489 chorych. W okresie od 1997 roku do 9 marca 2014 roku odnotowano 762 przypadki wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania amlodypiny bezylanu i indapamidu:

- 1997 rok – 7 przypadków,
- 1998 rok – 41 przypadków,
- 1999 rok – 62 przypadki,
- 2000 rok – 54 przypadki,
- 2001 rok – 50 przypadków,
- 2002 rok – 19 przypadków,
- 2003 rok – 20 przypadków,
- 2004 rok – 37 przypadków,
- 2005 rok – 38 przypadków,
- 2006 rok – 41 przypadków,
- 2007 rok – 49 przypadków,
- 2008 rok – 55 przypadków,
- 2009 rok – 63 przypadki,
- 2010 rok – 78 przypadków,
- 2011 rok – 43 przypadki,
- 2012 rok – 97 przypadków,
- 2013 rok – 8 przypadków.



Najczęściej występujące działania niepożądane doświadczane przez pacjentów w trakcie stosowania amlodypiny bezylanu i indapamidu objęły:

- zmęczenie – 131 raportów,
- duszności – 97 raportów,
- hiponatremię – 88 raportów,
- hipokalemie – 74 raportów,
- ból w klatce piersiowej – 57 raportów,
- nudności – 50 raportów,
- obrzęk obwodowy – 48 raportów,
- spadek masy ciała – 34 raporty,
- odwodnienie – 33 raporty,
- złe samopoczucie – 32 raporty.

Najczęściej występujące działania niepożądane doświadczane przez pacjentów w trakcie długotrwałego stosowania amlodypiny bezylanu i indapamidu objęły:

- hiponatremię – 10 raportów,
- ostrą niewydolność nerek – 9 raportów,
- hipokalemie – 8 raportów,
- rabdomiolizę – 8 raportów,
- zadyszke – 7 raportów,
- odwodnienie – 5 raportów,
- niedociśnienie – 5 raportów,
- zmieniony stan świadomości – 4 raporty,
- obrzęk obwodowy – 4 raporty,
- hipochloremie – 4 raporty.

Griffin i wsp. 2012 [12]

W przeglądzie [12] oceniano bezpieczeństwo stosowania różnych klas leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu krwi w odniesieniu do ryzyka wystąpienia schorzeń nerek. W ramach przeglądu analizowano bezpieczeństwo stosowania: antagonistów receptora angiotensyny, inhibitorów konwertazy angiotensyny, blokerów kanałów wapniowych, leków moczopędnych, beta-blokerów, bezpośrednich inhibitorów reniny. Wyniki przeglądu wskazują na nefroprotektoryjne działanie antagonistów receptora angiotensyny i inhibitorów konwertazy angiotensyny w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z lekami przeciw nadciśnieniu należącymi do innych klas, dlatego są zalecane w I linii leczenia nadciśnienia tętniczego, ale nie w skojarzeniu ze sobą lub z bezpośrednimi inhibitorami reniny, ponieważ w takich połączeniach mogą zaburzać czynność nerek. Blokery kanałów wapniowych są zalecane jako drugi lek dodany do już stosowanego leczenia nadciśnienia tętniczego,

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

wykazują nefroprotekcyjne działanie w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensyny lub inhibitorami konwertazy angiotensyny, natomiast w monoterapii, zwłaszcza leki starszej generacji, mogą zaburzać czynność nerek. Diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne wykazują negatywny wpływ na nerki, z wyjątkiem indapamidu.

8.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [10], [11], [12] wskazują na dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa indapamidu i amlodypiny. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu indapamidu i amlodypiny podawanych oddzielnie to: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, opuchnięcie kostek, obrzęk i zmęczenie [10]. Stosunkowo rzadko notowano działania niepożądane, takie jak: zmęczenie, duszności, hiponatremia, hipokalemia, ból w klatce piersiowej, nudności, obrzęk obwodowy, spadek masy ciała, odwodnienie, złe samopoczucie, w trakcie stosowania indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej. Nieliczne raporty dotyczące występowania działań niepożądanych, takich jak: hiponatremia, ostra niewydolność nerek, hipokalemia, rabdomioliza, zadyszka, odwodnienie, niedociśnienie, zmieniony stan świadomości, obrzęk obwodowy, hipochloremia odnotowano w trakcie długotrwałego stosowania indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej [11]. Dodatkowo, indapamid nie wpływa negatywnie na czynność nerek [12].

9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych **nie zidentyfikowano** opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania produktu złożonego indapamid + amlodypina lub indapamidu podawanego z amlodypiną w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi.

10. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego indapamid + amlodypina (produkt leczniczy Tertens-AM®, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazanego w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). Niniejsze opracowanie zostało



przygotowane w celu ubiegania się przez Wnioskodawcę o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tertens-AM[®] (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w ramach wykazu leków refundowanych.

Nadciśnienie pierwotne (samoistne) nie posiadające jednoznacznej przyczyny, spowodowane różnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi stanowi ponad 90% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego [45]. Szacuje się, że ponad 25-45% ludności świata ma ciśnienie tętnicze krwi równe lub przekraczające wartości 140/90 mm Hg, co stanowi kryterium rozpoznania nadciśnienia tętniczego, i charakteryzuje się wyraźną tendencją wzrostową w ostatnich latach w wielu krajach uprzemysłowionych [39], [46], [52]. W 2000 roku nadciśnienie tętnicze notowano u 26,6% dorosłych w całej populacji [47], natomiast w 2008 roku nadciśnienie tętnicze występowało u 40% osób powyżej 25. roku życia [48]. **Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nadciśnienie tętnicze krwi jest jedną z najczęstszych (około 1/3) przyczyn zgonów na świecie** obok palenia tytoniu oraz hipercholesterolemii [46], [47], co odpowiada 17 milionom zgonów rocznie w populacji światowej [48]. Należy również pamiętać, że wartość ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza skurczowego, wzrasta wraz z wiekiem i rzadko występuje jako izolowane schorzenie. Ponad 80% osób cierpiących na nadciśnienie tętnicze charakteryzuje się występowaniem innych schorzeń takich jak: zaburzenia gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej, otyłość, rodzinne obciążenie chorobami układu krążenia, powikłania sercowo-naczyniowe i nerkowe [56].

W Polsce problem nadciśnienia tętniczego obejmuje blisko 9 do 9,5 miliona osób (32%) na podstawie danych z wyników badania o akronimie NATPOL 2011 [46], [49]. Inne źródła mówią o 8,5 miliona osób dotkniętych tym schorzeniem [56]. Dodatkowo szacuje się, że rocznie przybywa około 400 tysięcy nowych zachorowań na nadciśnienie tętnicze [56]. W Polsce z nadciśnieniem żyje około 42% populacji między 35. a 64. rokiem życia, powyżej 60. roku życia odsetek ten waha się na poziomie 60% populacji, a w 80. roku życia wynosi ponad 70% ogółu społeczeństwa w podeszłym wieku [52]. Wyniki badania o akronimie PolSenior, przeprowadzonego na grupie prawie 6 tysięcy osób powyżej 64. roku życia wykazały, że nadciśnienie tętnicze rozpoznawane na podstawie wywiadu oraz podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego krwi ($\geq 140/90$ mm Hg), stwierdza się u 76% starszych osób (78% kobiet i 72% mężczyzn) [53]. Należy również pamiętać, że część osób z nadciśnieniem tętniczym **należy do grupy podwyższonego ryzyka z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może obniżyć ryzyko wystąpienia potencjalnie śmiertelnych zdarzeń sercowo-naczyniowych** [54], [55], dlatego tak istotne jest skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego. Zgodnie z wynikami badania o akronimie NATPOL 2011 wykazano, że w Polsce nadciśnienie tętnicze jest skutecznie leczone jedynie u 26% pacjentów, leczone nieskutecznie u 36% chorych, rozpoznane i nieleczone u 9% oraz nierozpoznane u 30% osób [49], [50]. Ponadto wykazano, że w grupie chorych z rozpoznaniem i leczonym nadciśnieniem tętniczym

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego krwi wzrosła z 22% do 42%, a odsetek osób leczonych nieskutecznie obniżył się z 78% do 58% [49]. Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga stosowania leczenia skojarzonego w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego [34] ([39]), [40]. W badaniu o akronimie DETENT wykazano, że w Polsce 90,3% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosuje co najmniej dwa leki [78], a nawet 15-30% chorych niezbędne jest stosownie co najmniej trzech leków hipotensyjnych [79]. **Z powyższych względów nadal konieczne jest wprowadzanie nowych leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu, które dawałyby pacjentom szansę na skuteczniejszą kontrolę choroby.**

Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierająca pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych, działających poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków i w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywołując działanie przeciwnadciśnieniowe. Działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu związane jest ze zwiększeniem podatności tętnic i zmniejszeniu tętniczkowego i całkowitego obwodowego oporu naczyniowego. Indapamid zmniejsza również przerost lewej komory serca [10], [32], [43]. Natomiast, **amlodypina** jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapnia) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń [10], [44]. **Zarówno indapamid, jak i amlodypina, są substancjami o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego i charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Ponadto, obydwa leki skutecznie zmniejszają ryzyko chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych [10], [32], [43], [44], [91], [92]. Analizowana interwencja wnioskowana produkt złożony indapamid + amlodypina (produkt leczniczy Tertens-AM®, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) jest innowacyjnym produktem leczniczym łączącym właściwości hipotensyjne obu opisanych powyżej preparatów. Należy podkreślić, że jednoczesne podanie indapamidu i amlodypiny nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych w porównaniu do podania tych substancji oddzielnie [10]. Obecnie na rynku leków w Polsce [42] i w Europie [41] brak jest innych dostępnych produktów złożonych składających się z połączenia diuretyka tiazydopochodnego i antagonisty kanału wapniowego.**

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie w terapii nadciśnienia tętniczego leków hipotensyjnych takich jak: diuretyki, beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, inhibitory reniny. W przypadku niedostatecznej skuteczności monoterapii, która jest użyteczna jedynie u ograniczonej



liczby pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, **zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej (politerapii)** [34] ([39]), [40], [53], [76] i [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], również **w postaci preparatów złożonych** [34] ([39]), [40], [53]. **Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej rekomendują wśród preferowanych kombinacji leków te z zastosowaniem leku z grupy diuretyków tiazydowych/ tiazydopodobnych i antagonisty kanału wapniowego w terapii nadciśnienia tętniczego** [34] ([39]), [40], [53], [76] i [84], [85], [86], [88], [89]. Zastosowanie tego połączenia jest skuteczne i bezpieczne, jednak stosowane jest rzadko, głównie w przypadku przeciwwskazań do przyjmowania leków blokujących układ renina–angiotensyna [53]. **Preferowanymi lekami wśród diuretyków tiazydowych powinny być preparaty tiazydopodobne, takie jak: indapamid lub chlortalidon**, ze względu na korzystniejszy profil metaboliczny i korzyści w zakresie prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego [34] ([39]), [40], [76] i [84]. Natomiast, **wśród antagonistów kanałów wapniowych podkreślona została skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny**, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym [40], [53]. Warto podkreślić, że **większość badań klinicznych z zastosowaniem antagonistów kanałów wapniowych oparta była na amlodypinie** [77]. Wytyczne podkreślają dodatkowo, że zastosowanie preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Stosowanie preparatów złożonych w mniejszych dawkach zwiększa również skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego, a jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków [40]. Obecnie (stan na marzec 2014 roku) żadne rekomendacje nie dotyczą zastosowania produktu złożonego indapamid + amlodypina w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Należy jednak podkreślić, że jest to stosunkowo nowy produkt leczniczy, dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej przez Europejską Agencję Leków (EMA) w listopadzie 2013 roku [10], [57].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego indapamid + amlodypina (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, względem wybranego komparatora - indapamidu i amlodypiny podawanych w skojarzeniu (politerapia). Odnaleziono jedno badanie kliniczne o akronimie EFFICIENT [1]-[2], bez grupy kontrolnej, z zastosowaniem produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. Z powyższych względów zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu badań klinicznych z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie indapamidu podawanego w skojarzeniu z amlodypiną względem indapamidu podawanego w monoterapii. Natomiast, zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej względem amlodypiny podawanej w monoterapii w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym – badanie Antonopoulos i wsp. 2008 [3]. Należy podkreślić, że w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] zastosowano w ramach terapii skojarzonej indapamid o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę, co nie w pełni odpowiada założeniom niniejszego opracowania.

Przeszukanie medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej względem indapamidu lub amlodypiny stosowanych w monoterapii przeprowadzono, aby umożliwić ocenę stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego (indapamid + amlodypina), mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego. Należy jednak podkreślić, że indapamid i amlodypina stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji (produkt złożony: indapamid + amlodypina) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem jedynym komparatorem, który będzie bezpośrednio zastępowany przez ocenianą technologię lekową (produkt złożony: indapamid + amlodypina), powinna być terapia skojarzona (politerapia) oddzielnymi preparatami indapamidu i amlodypiny [75].

Dodatkowo, w wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono wyniki i wnioski dwóch randomizowanych badań klinicznych przedstawionych w publikacji Schiavi i wsp. 2000 [4] dotyczących biorównoważności indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu i indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, dwa badania o niższej wiarygodności [5]-[8], [9] (są to badania randomizowane, jednak ze względu na porównanie indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami, które nie zostały wybrane na komparatory, w niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki pacjentów stosujących indapamid i amlodypinę w terapii skojarzonej) oraz trzy publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [11], [12], [13]. W trakcie przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań opracowań (badań) wtórnych (raporty HTA, przeglądy systematyczne, meta-analizy, analizy zbiorcze) dotyczących efektywności klinicznej produktu złożonego indapamid + amlodypina lub indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej.



Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych badanie o akronimie EFFICIENT [1]-[2] było badaniem bez grupy kontrolnej, według klasyfikacji doniesień naukowych podtyp IVB. **W skali GRADE metodyka badania została oceniona nisko** (badanie nierandomizowane). Natomiast, badanie kliniczne Antonopoulos i wsp. 2008 [3] było badaniem eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych, nie podano jakiego typu *superiority* czy *non-inferiority*. **W skali GRADE metodyka badania została oceniona jako średnia** (brak zamaskowania), a **w skali Jadad badanie uzyskało umiarkowaną ocenę 2/5 punktów** (brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania). Dwa badania kliniczne przedstawione w publikacji Schiavi i wsp. 2000 [4], dotyczące biorównoważności dwóch formuł indapamidu, były również badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych, nie podano jakiego typu *superiority* czy *non-inferiority*. **W skali GRADE metodyka badania 1 została oceniona jako średnia** (brak zamaskowania), a **badania 2 została oceniona wysoko, w skali Jadad badanie 1 uzyskało umiarkowaną ocenę 2/5 punktów** (brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania), a **badanie 2 uzyskało umiarkowaną ocenę 3/5 punktów** (brak opisu metody randomizacji i zamaskowania).

Metodyka badania o niższej wiarygodności [9] w skali GRADE została oceniona jako średnia (brak zamaskowania), a **w skali Jadad badanie uzyskało niską ocenę 1/5 punktów** (brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania, brak danych o utracie pacjentów). **Metodyka badania o niższej wiarygodności o akronimie NESTOR [5]-[8] w skali GRADE została oceniona wysoko, a w skali Jadad badanie uzyskało wysoką ocenę 4/5 punktów** (brak opisu metody randomizacji). Jak wspomniano powyżej, badania te włączono do rozdziału badań o niższej wiarygodności, ponieważ indapamid i amlodypinę (stosowane w ramach terapii skojarzonej) porównywano z innymi lekami, które nie zostały wybrane na komparatory, dlatego w niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki pacjentów stosujących indapamid i amlodypinę w terapii skojarzonej. Dodatkowo, w przypadku badania o akronimie NESTOR [5]-[8] analiza objęła jedynie subpopulację pacjentów, którzy po pierwszych 6 tygodniach leczenia z zastosowaniem indapamidu w monoterapii nie uzyskali zaplanowanej redukcji ciśnienia tętniczego krwi i wymagali zastosowania terapii skojarzonej.

Populacja pacjentów włączonych do badania o akronimie EFFICIENT [1]-[2] oraz do badania Antonopoulos i wsp. 2008 [3] objęła chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Podobnie w badaniu o niższej wiarygodności [9] uwzględniono pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory serca. Natomiast, do badania o akronimie NESTOR [5]-[8] włączono chorych z grupy wysokiego ryzyka – z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, u których nie uzyskano zaplanowanych efektów leczenia indapamidem w monoterapii, dlatego konieczne było dołączenie amlodypiny. We wszystkich badaniach

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

uczestniczyli dorośli pacjenci, których średnia wieku przekroczyła 50 lat (w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2] średnia wieku wyniosła 52,3 lat, w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] uczestniczyli pacjenci w podeszłym wieku 65-85 lat (średnia wieku: 73,7 lat), do badania o akronimie NESTOR [5]-[8] włączono pacjentów w wieku 35-80 lat (średnia wieku około 60 lat), a w badaniu Iskenderov i wsp. 2011 [9] uczestniczyli pacjenci w wieku 43-67 lat (średnia wieku: 54,7 lat)). **Zatem można uznać, że populacja oceniana w badaniach włączonych do niniejszego opracowania odpowiada docelowej populacji pacjentów (z samoistnym nadciśnieniem tętniczym oraz współistniejącymi schorzeniami), która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu złożonego indapamid + amlodypina w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić umiarkowanie wysoko.**

W badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2] zastosowano produkt złożony: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę. Zatem, dawki produktu złożonego były zgodne z zaleceniami zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid 1,5 mg/dobę + amlodypina 5/10 mg/dobę, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) [10] do stosowania w analizowanym wskazaniu. Natomiast, w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] zastosowano indapamid o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę, dlatego w niniejszym opracowaniu uwzględniono dwa randomizowane badania z publikacji Schiavi i wsp. 2000 [4], w których wykazano, że indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu spełnia kryteria wymagane dla tej formuły leku oraz że indapamid o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę jest biorównoważny indapamidowi o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę w odniesieniu do niektórych parametrów farmakokinetycznych (wielkości pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu normalizowanego względem dawki (AUC/dawka), minimalnego stężenia leku w osoczu oraz wielkości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu w osoczu normalizowanego względem dawki (AUC_T/dawka)) [4]. W badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] zastosowano również amlodypinę w dawce wynoszącej 5 mg/dobę przez pierwszych 4 tygodni leczenia i w dawce wynoszącej 10 mg/dobę przez kolejnych 4 tygodni leczenia. Natomiast, w badaniu o niższej wiarygodności [9] pacjentom podawano indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę i amlodypinę w dawce 10 mg/dobę. W badaniu o akronimie NESTOR [5]-[8] zastosowano indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę w monoterapii przez pierwszych 6 tygodnia, a następnie w subpopulacji chorych, u których nie uzyskano zaplanowanej redukcji ciśnienia tętniczego krwi dołączono amlodypinę w dawce 5 mg/dobę stosowaną przez kolejnych 6 tygodni leczenia, którą w razie konieczności zwiększono do 10 mg/dobę. Jeśli chorzy nadal nie uzyskali zaplanowanej redukcji ciśnienia tętniczego krwi po następnych 6 tygodniach terapii możliwe było dodanie atenololu w dawce 50 mg/dobę, którą po kolejnych 6 tygodniach można było zwiększyć do 100 mg/dobę. Zatem, dawki leków zastosowane w badaniach uwzględnionych w niniejszym opracowaniu odpowiadały zaleceniom zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego



Tertens-AM[®] (produkt złożony: indapamid 1,5 mg/dobę + amlodypina 5/10 mg/dobę, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) [10] do stosowania w analizowanym wskazaniu. **Podsumowując, reprezentatywność interwencji również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek leków oraz możliwość ich dostosowania do potrzeb pacjentów** (zastosowanie amlodypiny w dawce 5 lub 10 mg/dobę).

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach klinicznych jest duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.

W badaniach klinicznych opisanych w niniejszym opracowaniu oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in.: redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych, uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi i odpowiedzi na leczenie, czyli osiągnięcie odpowiednich wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

Analiza w zakresie skuteczności klinicznej przeprowadzona w oparciu o wyniki badania bez grupy kontrolnej o akronimie EFFICIENT [1]-[2] wykazała, że **zastosowanie produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zredukowało skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi** względem wartości początkowych, zarówno w populacji ogólnej, jak i w poszczególnych subpopulacjach pacjentów: z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą monoterapii z zastosowaniem antagonisty kanałów wapniowych (głównie amlodypiny w dawce 5 mg/dobę), wcześniej nieleczonych przeciw nadciśnieniu tętniczemu, z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 2. lub w 3. nasilenia, z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, w okresie obserwacji wynoszącym 45 dni. Redukcję ciśnienia tętniczego krwi obserwowano już w 15. dniu terapii. Ponadto, **85% pacjentów osiągnęło kontrolę nadciśnienia tętniczego (<140/90 mm Hg) w populacji ogólnej**, a 82% chorych w subpopulacji z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą monoterapii i 87% pacjentów w subpopulacji wcześniej nieleczonych. Dodatkowo, **99% pacjentów stosowało się do zaleceń leczenia** w 45. dniu obserwacji [1].

Przeprowadzona na podstawie wyników z badania Antonopoulos i wsp. 2008 [3] analiza wykazała, że **podanie amlodypiny i indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu w ramach terapii**

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

skojarzonej w porównaniu do amlodypiny w monoterapii wiąże się z porównywalnym ($p > 0,05$) prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu terapii z zastosowaniem amlodypiny w dawce 5 mg/dobę i indapamidu w dawce 2,5 mg/dobę względem amlodypiny w dawce 5 mg/dobę oraz w 8. tygodniu terapii z zastosowaniem amlodypiny w dawce 10 mg/dobę i indapamidu w dawce 2,5 mg/dobę względem amlodypiny w dawce 10 mg/dobę, jak również z **porównywalnym** ($p > 0,05$) prawdopodobieństwem wystąpienia spadku skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 4. tygodniu terapii z zastosowaniem amlodypiny w dawce 5 mg/dobę i indapamidu w dawce 2,5 mg/dobę względem amlodypiny w dawce 5 mg/dobę [3]. Natomiast, **podanie amlodypiny i indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu w ramach terapii skojarzonej w porównaniu do amlodypiny w monoterapii wiąże się z istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym** prawdopodobieństwem wystąpienia spadku skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 8. tygodniu terapii z zastosowaniem amlodypiny w dawce 10 mg/dobę i indapamidu w dawce 2,5 mg/dobę względem amlodypiny w dawce 10 mg/dobę [3]. Celem leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest redukcja ciśnienia tętniczego krwi do wartości bezpiecznych ($< 140/90$ mm Hg), zmniejszając tym samym również ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zdarzeń sercowo-naczyniowych, bez zwiększania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych i pogorszenia jakości życia pacjentów [37]. **W oparciu o wyniki uzyskane w trakcie badań klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu można uznać, że cel ten został osiągnięty u większości pacjentów leczonych produktem złożonym: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina, jak i indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu i amlodypiną stosowanych w ramach terapii skojarzonej.**

Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności [5]-[8], [9] potwierdzają skuteczność kliniczną indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny stosowanych w ramach terapii skojarzonej u pacjentów pierwotnym z nadciśnieniem tętniczym. Wyniki badania [9] wykazały, że zastosowanie indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę i amlodypiny w dawce 10 mg/dobę skutecznie zmniejszyło skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory serca i z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w okresie 24 tygodni obserwacji w badaniu [9]. Natomiast, w badaniu o akronimie NESTOR [5]-[8] skuteczność kliniczną indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę i amlodypiny w dawkach 5-10 mg/dobę stosowanych w ramach terapii skojarzonej wykazano u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka - ze zdiagnozowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią, dodatkowo w dłuższym okresie obserwacji – 1 roku [8]. **Zatem, można stwierdzić, że długotrwałe stosowanie indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny w terapii skojarzonej jest skuteczne i bezpieczne dla pacjentów również z grupy wysokiego ryzyka.**



W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa stosowania **produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę** wykazano w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2], że z leczenia zrezygnował 1% pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych (zawrotów głowy). Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i osłabienie, zgłosiło 2% chorych w okresie obserwacji wynoszącym 45 dni. Ponadto, nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych względem wartości wstępnych, z wyjątkiem **istotnego statystycznie** ($p < 0,05$) **wzrostu stężenia trójglicerydów** [1].

Natomiast, w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] analiza w zakresie profilu bezpieczeństwa wykazała, że **podanie amlodypiny i indapamid o natychmiastowym uwalnianiu w ramach terapii skojarzonej w porównaniu do zastosowania amlodypiny w monoterapii** było dobrze tolerowane przez pacjentów. Ponadto, w żadnej z analizowanych grup nie zgłoszono występowania działań niepożądanych, ani reakcji alergicznych w okresie 8 tygodni leczenia. Nie zaobserwowano również klinicznie istotnych nieprawidłowości w wynikach badań krwi oraz badań biochemicznych [3].

Powyższe wyniki potwierdzają wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności [5]-[8], [9], wskazując na dobrą tolerancję indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę i amlodypiny w dawce 10 mg/dobę stosowanych w ramach terapii skojarzonej u pacjentów pierwotnym z nadciśnieniem tętniczym. Dodatkowo, żaden pacjent nie zrezygnował z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 24 tygodni obserwacji w badaniu [9]. Natomiast, w badaniu o akronimie NESTOR [5]-[8] terapia skojarzona (indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę i amlodypina w dawkach 5-10 mg/dobę) również była dobrze tolerowana przez pacjentów z grupy wysokiego ryzyka - ze zdiagnozowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią, w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [8]. **Podsumowując, stosowanie indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny w terapii skojarzonej cechuje dobry profil bezpieczeństwa. Częstość występowania działań niepożądanych oraz rezygnacji z leczenia z ich powodu w realnej praktyce klinicznej może być nawet mniejsza, dzięki dostosowaniu wielkości dawki do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta.**

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach niniejszej analizy potwierdza dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa indapamid i amlodypiny. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu indapamid i amlodypiny, które podawano oddzielnie były: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, opuchnięcie kostek, obrzęk i zmęczenie [10]. Stosunkowo rzadko notowano działania niepożądane w trakcie stosowania indapamid i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej (zmęczenie, duszności, hiponatremia, hipokalemia, ból w klatce piersiowej, nudności, obrzęk

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

obwodowy, spadek masy ciała, odwodnienie, złe samopoczucie). Natomiast, bardzo nieliczne raporty dotyczyły występowania działań niepożądanych w trakcie długotrwałego stosowania indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej (hiponatremia, ostra niewydolność nerek, hipokalemia, rabdomioliza, zadyszka, odwodnienie, niedociśnienie, zmieniony stan świadomości, obrzęk obwodowy, hipochloremia) [11]. Dodatkowo wykazano, że indapamid nie wpływa negatywnie na czynność nerek, co bywa problematyczne w przypadku leków przeciw nadciśnieniu innych klas [12]. **Zatem, produkt złożony indapamid + amlodypina można bezpiecznie stosować, podobnie jak indapamid i amlodypinę w terapii skojarzonej, ponieważ wykazuje on niewielki potencjał interakcji między poszczególnymi składnikami.** Ponadto, ponieważ działania niepożądane związane z mechanizmem działania leku są dobrze poznane, istnieje możliwość ich kontrolowania. Z tego względu stosowanie produktu złożonego indapamid + amlodypina jest bezpieczne, jakkolwiek należy zachować ostrożność podczas jego przyjmowania, ponieważ jak każdy lek może wywołać działania niepożądane.

Warto również podkreślić, że terapia skojarzona jest powszechnie stosowana w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a pacjenci uzyskują lepsze wyniki w porównaniu do monoterapii, co wskazuje na synergizm działania poszczególnych składowych takiej terapii [36], [38]. Potwierdzeniem tego są wyniki przedstawione w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3], w którym pacjenci stosujący indapamid i amlodypinę w terapii skojarzonej uzyskali istotnie statystycznie lepsze wyniki w porównaniu do chorych leczonych amlodypiną w monoterapii. W badaniu o akronimie NESTOR [5]-[8] również wykazano, że u blisko połowy pacjentów leczonych przez pierwszych 6 tygodni indapamidem w monoterapii nie doszło do wymaganej redukcji ciśnienia tętniczego krwi i konieczne było dołączenie amlodypiny w trakcie dalszego leczenia, aby pacjenci ci uzyskali wymaganą redukcję ciśnienia tętniczego krwi [5], [7]. Szacuje się, że u około 75% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym choroba nie jest dostatecznie kontrolowana z zastosowaniem jednego leku i konieczne jest dodanie drugiego lub trzeciego preparatu wybranego spośród leków przeciw nadciśnieniu innych klas [37]. Ponadto, w subpopulacjach pacjentów z wysokim nadciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 160 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 90 mm Hg) lub z chorobami współistniejącymi (np. cukrzyca, przebyte zawału mięśnia sercowego) stosowanie terapii obejmującej co najmniej dwa leki jest rekomendowane przez Amerykański Połączony Komitet Narodowy (ang. *American Joint National Committee*) [33] i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne/ Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*) [34]. Meta-analiza opracowana przez Wald'a i wsp. 2009 [36] (oparta na 42 randomizowanych badaniach klinicznych z udziałem blisko 11 000 pacjentów) wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wyniki meta-analizy wskazują, że analizowane klasy leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu – tiazdy, β -blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery (antagoniści) kanałów wapniowych – działają synergistycznie, oraz że terapia skojarzona jest 5-krotnie skuteczniejsza w redukcji ciśnienia tętniczego



krwi od podwojenia dawki pojedynczego leku [36]. Wyniki meta-analizy wskazują również, że podwojenie dawki pojedynczego leku prawdopodobnie zmniejszy ciśnienie tętnicze krwi o około 5-6 mm Hg, co z kolei zredukuje ryzyko choroby wieńcowej o 29%, a ryzyko udaru mózgu o 40% [36]. Natomiast, zastosowanie terapii skojarzonej złożonej z dwóch leków różnych klas prawdopodobnie zmniejszy ciśnienie tętnicze krwi o około 5-9 mm Hg, co z kolei zredukuje ryzyko choroby wieńcowej o 40%, a ryzyko udaru mózgu o 54% [36]. Inna meta-analiza opracowana przez Law i wsp. 2003 [38] (oparta na 354 randomizowanych badaniach klinicznych z udziałem około 40 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych preparatami przeciw nadciśnieniu tętniczemu i około 16 000 chorych otrzymujących placebo) pokazała, że leki przeciw nadciśnieniu z poszczególnych klas (tiazdy, β -blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, blokery kanałów wapniowych) cechuje podobna skuteczność kliniczna oraz że zastosowanie połowy standardowej dawki leku przeciw nadciśnieniu tętniczemu jest jedynie o 20% mniej skuteczne w redukcji ciśnienia tętniczego krwi od standardowej dawki leku, natomiast ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie przyjmowania połowy standardowej dawki leku jest znacznie mniejsze od standardowej dawki leku. Wyniki meta-analizy wskazują również, że zastosowanie 3 leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu przyjmowanych po połowie standardowej dawki zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 63%, a ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca o 46% w porównaniu do zmniejszenia ryzyka udaru mózgu o 66%, a ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca o 49% przy zastosowaniu 3 leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu przyjmowanych w postaci standardowej dawki [38]. Ponadto, wyniki meta-analizy potwierdziły, że terapia skojarzona dwoma lekami jest skuteczniejsza od monoterapii, ponieważ zastosowanie 2 leków przyjmowanych po połowie standardowej dawki zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 49%, a ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca o 34% w porównaniu do zmniejszenia ryzyka udaru mózgu o 29%, a ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca o 19% przy zastosowaniu monoterapii [39]. Dodatkowo, zastosowanie terapii skojarzonej szybciej daje pozytywne efekty w postaci szybszego i większego spadku ciśnienia tętniczego krwi [35], co może być konieczne zwłaszcza u pacjentów z wysokim nadciśnieniem tętniczym w momencie diagnozy lub z grup wysokiego ryzyka [33], [34].

Korzyścią ze stosowania terapii skojarzonej może być również możliwość przyjmowania przez chorych niższych dawek leków w porównaniu do monoterapii, co z kolei może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [35], [36], [38]. Meta-analiza opracowana przez Law i wsp. 2003 [38] nie wykazała, żeby terapia skojarzona zwiększała addytywnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, przeciwnie w 66 badaniach klinicznych z zastosowaniem pojedynczego leku działania niepożądane odnotowano u 5,2% pacjentów, a w 33 badania klinicznych z zastosowaniem 2 leków działania niepożądane odnotowano u 7,5% pacjentów [38]. Zatem, jeden lek nie tylko nie nasilał działań niepożądanych przez drugi lek, ale w niskiej dawce nawet istotnie statystycznie redukował ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (z wyjątkiem inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

receptora angiotensyny II), ponieważ gdyby leki działały addytywnie w odniesieniu do ryzyka występowania działań niepożądanych, należałoby je oczekiwać u 10,4% chorych [38]. Natomiast, w przypadku tiazydów i blokerów kanałów wapniowych ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było około 80% mniejsze przy zastosowaniu połowy standardowej dawki w porównaniu do standardowej dawki [38].

Stosowanie się do zaleceń leczenia również może się poprawić przy przyjmowaniu produktów złożonych [13], [58]. Przegląd systematyczny z meta-analizą opracowany przez Gupta i wsp. 2010 [13] (oparty na 15 badaniach klinicznych RCT, non-RCT i kohortowych z udziałem około 32 000 pacjentów) dotyczył oceny stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*), wytrwałości w stosowaniu terapii (ang. *persistance*), kontroli ciśnienia tętniczego krwi oraz bezpieczeństwa związanego z przyjmowaniem leków hipotensyjnych w preparatach złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations*; FDC) w porównaniu z terapią tymi samymi substancjami stosowanymi w oddzielnych produktach leczniczych (ang. *Free-Equivalente Combinations*; FEC) w ramach terapii skojarzonej. Przegląd systematyczny z meta-analizą Gupta i wsp. 2010 [13] uzupełniono w ramach niniejszego opracowania o nowe badania (6 badań kohortowych i 2 publikacje do badań już uwzględnionych) opublikowane po przeprowadzeniu ostatniego przeszukania medycznych baz danych do przeglądu [13]. Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że **przyjmowanie preparatów złożonych (FDC) wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą stosowania się do zaleceń leczenia** (ang. *compliance/ adherence*) o 68% w porównaniu z terapią skojarzoną (FEC) [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20]. W innej meta-analizie opracowanej przez Sherill i wsp. 2011 [58] (opartej na 12 badaniach) również wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *adherence*) o 13% w porównaniu z terapią skojarzoną (FEC), dodatkowa analiza subpopulacji ujawniła, że poprawę stosowania się do zaleceń leczenia odnotowano u 8% pacjentów wcześniej nieleczonych przeciw nadciśnieniu tętniczemu oraz u 14% chorych wcześniej leczonych przeciw nadciśnieniu tętniczemu. Ponadto, meta-analiza przeprowadzona w ramach niniejszego opracowania wykazała poprawę o 94% w wytrwałości stosowania terapii (ang. *persistance*) [13], [14], [16], [18] w wyniku zastosowania produktu złożonego (FDC), w porównaniu z terapią skojarzoną (FEC), mimo że różnica nie osiągnęła granicy istotności statystycznej ($p > 0,05$) [13]. W przypadku analizy wytrwałości stosowania terapii (ang. *persistance*) mierzonej jako średni czas trwania terapii, badania [19], [20] wykazały, że **pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) cechowała istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większa wytrwałość** w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej. Podobnie w meta-analizie Sherill i wsp. 2011 [58] wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę wytrwałości stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistance*) o 2,1% w porównaniu z terapią skojarzoną (FEC). Analiza wyników dotyczących ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej, takich jak redukcja skurczowego i rozkurczowego ciśnienia



tętniczego krwi oraz normalizacja ciśnienia tętniczego krwi, nie wiązała się z istotną statystycznie ($p > 0,05$) poprawą [13]. Należy jednak zaznaczyć, że korzystniejsze wyniki obserwowano w wyniku podania produktu złożonego (FDC), meta-analiza wykazała m.in. 30% poprawę w odniesieniu do kontroli ciśnienia tętniczego krwi przy zastosowaniu produktów złożonych, w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej [13]. Ponadto, wyniki retrospektywnego badania kohortowego [21] wykazały, że pacjenci przyjmujący złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, uzyskali **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większą** redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych oraz **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większy** odsetek pacjentów (o 81%) uzyskał kontrolę ciśnienia tętniczego krwi przy zastosowaniu produktów złożonych (FDC). W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych wykazano 20% redukcję ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w wyniku zastosowania produktu złożonego (FDC), w porównaniu z terapią skojarzoną (FEC), mimo że różnica nie osiągnęła granicy istotności statystycznej ($p > 0,05$) [13]. Analiza przeprowadzona na podstawie retrospektywnego badania kohortowego Ferrario i wsp. 2013 [20] wykazała ponadto, że u **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszego** odsetka pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, odnotowano zdarzenia sercowo-naczyniowe. **Podsumowując, powyższe wyniki wskazujące na poprawę stosowania się do zaleceń leczenia oraz wytrwałość w jej kontynuacji wśród pacjentów stosujących produkty złożone (FDC), w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, przekładają się na lepsze wyniki z zakresu kontroli nadciśnienia tętniczego** (mimo iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, obserwowano trend w tym kierunku) **i mniejsze ryzyko wystąpienia, potencjalnie śmiertelnych, zdarzeń sercowo-naczyniowych.**

Należy również zwrócić uwagę na fakt, że zmiany w ciśnieniu tętniczym krwi (w tym dobowe wahania) mogą prowadzić do zaburzeń czynności narządów, zdarzeń sercowo-naczyniowych i zwiększonej śmiertelności chorych z nadciśnieniem tętniczym, dlatego tak ważne jest unormowanie ciśnienia tętniczego krwi [59], [83]. Wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie X-CELLENT [82] wskazują na istotną statystycznie ($p < 0,05$) skuteczność indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu oraz amlodypiny stosowanych w monoterapii w redukcji ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów otrzymujących placebo oraz w obniżeniu dobowego wahania ciśnienia tętniczego krwi w okresie 3 miesięcy obserwacji. Redukcja dobowego wahania ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów stosujących amlodypinę była związana ze spadkiem skurczowego ciśnienia tętniczego krwi oraz z redukcją dobowej zmienności tętna, natomiast u pacjentów stosujących indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu była związana ze spadkiem dobowej zmienności tętna w

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

nocy [82]. Podobnie, badanie kohortowe prowadzone w ramach praktyki klinicznej wykazało, że leki przeciw nadciśnieniu tętniczemu z klasy diuretyków oraz antagonistów kanałów wapniowych skutecznie zmniejszały dobowe wahania w wartościach skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, w przeciwieństwie do innych klas leków (inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny, β -blokerów). Ponadto, terapia skojarzona antagonisty kanałów wapniowych z diuretykiem lub antagonistą receptora angiotensyny okazała się skuteczniejsza od monoterapii w zakresie redukcji dobowych wahań w wartościach skurczowego ciśnienia tętniczego krwi [59]. Analizowana w niniejszym opracowaniu interwencja wnioskowana obejmuje połączenie antagonisty kanałów wapniowych – amlodypinę z diuretykiem tiazydopodobnym – indapamidem. Zatem, jak pokazały wyniki badania o akronimie X-CELLENT [82] i badania Levi-Marpillat i wsp. 2014 [59] jedno z najskuteczniejszych połączeń leków zmniejszających dobowe wahania w wartościach skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, dodatkowo z zastosowaniem indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, czyli formuły leku, która dodatkowo powinna stabilizować ciśnienie tętnicze krwi.

Warto również podkreślić, że złożone produkty hipotensyjne zdobywają coraz większą popularność w terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na wspomniane korzyści jakie przynoszą, w zakresie poprawy kontroli choroby, jak i wytrwałości stosowania terapii, poprawy współpracy chorego z lekarzem, uproszczenia schematu leczenia, zmniejszenia liczby stosowanych tabletek, wzmocnienia efektu hipotensyjnego i addycyjnego/synergistycznego, ograniczenia działań niepożądanych oraz niższych kosztów terapii [49], [51], [80], [81]. Uproszczenia schematu leczenia jest szczególnie ważne w populacji osób starszych z nadciśnieniem tętniczym oraz ze współistniejącymi schorzeniami wymagającymi również leczenia [80]. Zatem, złożony produkt leczniczy indapamid + amlodypina wykazując synergistyczne działanie lecznicze i wykorzystując różne mechanizmy działania poszczególnych składowych stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną, jak wykazały badania kliniczne uwzględnione w niniejszym opracowaniu, dla pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym.

Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania jest brak wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem interwencji wnioskowanej (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowano jedynie badanie bez grupy kontrolnej o akronimie EFFICIENT [1]-[2]. Należy jednak podkreślić, że jest to stosunkowo nowy produkt leczniczy, dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej przez Europejską Agencję Leków (EMA) w listopadzie 2013 roku [10], [57]. Z tego względu w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej (politerapii). Produkt złożony indapamid + amlodypina powinna cechować podobna skuteczność kliniczna i podobny profil bezpieczeństwa, co terapię skojarzoną stosowaną w leczeniu pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, którzy przyjmują indapamid i amlodypinę w takich



samych dawkach w oddzielnych preparatach. W oparciu o wyniki porównania stosowania leków hipotensyjnych w preparatach złożonych (FDC) z tymi samymi substancjami przyjmowanymi w oddzielnych produktach leczniczych (FEC) w ramach terapii skojarzonej można nawet przypuszczać, że skuteczność leczenia nadciśnienie tętniczego ulegnie poprawie ze względu na lepsze stosowanie się pacjentów do zaleceń leczenia wskutek uproszczenia schematu leczenia i większej wygody przyjmowania produktu złożonego.

Ograniczeniem jest również uwzględnienie w niniejszym opracowaniu badania Antonopoulos i wsp. 2008 [3] z zastosowaniem indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę w ramach terapii skojarzonej z amlodypiną w porównaniu do amlodypiny w monoterapii w analizowanym wskazaniu, a zatem o indapamidzie o innej formule i dawce. Innym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest brak badań klinicznych porównujących zastosowanie indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej z indapamidem w monoterapii w leczeniu pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Kolejnym ograniczeniem jest niewielka liczba badań klinicznych [3], [5]-[8], [9] z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu. Dodatkowo, w uwzględnionych badaniach okres obserwacji był stosunkowo krótki (7-24 tygodnie) [1]-[2], [3], [9], dłuższy okres obserwacji (1 rok) dotyczył jedynie badania o akronimie NESTOR [5]-[8]. Ponadto, do badań włączono niewielkie grupy pacjentów (poniżej 50 osób w ramieniu) [3], [9], z wyjątkiem badania o akronimie EFFICIENT [1]-[2] i badania o akronimie NESTOR [5]-[8].

Podsumowując, pomimo wspomnianych powyżej ograniczeń, wyniki uzyskane w ramach badań klinicznych wskazują na skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina oraz indapamid i amlodypiny podawanych w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Produkt złożony indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina skutecznie redukowało skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi oraz pozwalał na uzyskanie kontroli choroby. Natomiast, zastosowanie indapamid i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej skutecznie obniżało skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym oraz w leczeniu subpopulacji chorych z grupy wysokiego ryzyka z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią, jak również w subpopulacji chorych z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory serca. Indapamid i amlodypina podawane w ramach terapii skojarzonej były również istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze od amlodypiny stosowanej w monoterapii w zakresie redukcji ciśnienia tętniczego krwi. Ponadto, produkt złożony indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina, jak i terapia skojarzona z zastosowaniem indapamid i amlodypiny, były dobrze tolerowane przez pacjentów. Dodatkowa analiza wykazała, że stosowanie się pacjentów do zaleceń leczenia oraz wytrwałość w jej kontynuacji były większe przy użyciu produktów złożonych w porównaniu do ich odpowiedników

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

podawanych w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej, co wiąże się z większą wygodą stosowania produktów złożonych. Zatem, wyniki i wnioski pochodzące z analizy terapii skojarzonej z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny podawanych w oddzielnych preparatach, powinny odpowiadać wynikom uzyskanym przez pacjentów stosujących interwencję wnioskowaną, uzupełniając je o większy komfort stosowania produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina.

11. 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 technologii wnioskowanej.

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest to, że:

- nie zidentyfikowano badań klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego indapamid + amlodypina w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii),
- odnaleziono tylko jedno badanie bez grupy kontrolnej o akronimie EFFICIENT [1]-[2] z zastosowaniem produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, jednak zidentyfikowano inne badania kliniczne z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej, a produkt złożony indapamid + amlodypina powinna cechować podobna skuteczność kliniczna i podobny profil bezpieczeństwa, co terapię skojarzoną,
- nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej z indapamidem w monoterapii,
- w analizie uwzględniono przede wszystkim publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim.



Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badanie bez grupy kontrolnej o akronimie EFFICIENT [1]-[2]: brak randomizacji, brak zamaskowania, brak grupy kontrolnej, krótki okres obserwacji (45 dni), ocena jakości metod i wyników badania w skali GRADE – niska, ocena poziomu dowodów naukowych w skali GRADE – B.

Badanie Antonopoulos i wsp. 2008 [3]: brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania, brak danych jakiego typu było badanie *superiority* czy *non-inferiority*, jednośrodkowe, małe grupy pacjentów w ramionach (N=21-22), krótki okres obserwacji (8 tygodni), zastosowanie indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę, ocena wiarygodności badania w skali *Jadad* – 2/5 punktów, ocena jakości metod i wyników badania w skali GRADE – średnia, ocena poziomu dowodów naukowych w skali GRADE – B.

Badanie 1 przedstawione w publikacji Schiavi i wsp. 2000 [4]: brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania, brak danych jakiego typu było badanie *superiority* czy *non-inferiority*, jednośrodkowe, małe grupy ochotników (N=12), krótki okres obserwacji (120 godzin), zastosowanie pojedynczej dawki, ocena wiarygodności badania w skali *Jadad* – 2/5 punktów, ocena jakości metod i wyników badania w skali GRADE – średnia, ocena poziomu dowodów naukowych w skali GRADE – B.

Badanie 2 przedstawione w publikacji Schiavi i wsp. 2000 [4]: brak opisu metody randomizacji, brak opisu metody zamaskowania, brak danych jakiego typu było badanie *superiority* czy *non-inferiority*, jednośrodkowe, małe grupy ochotników (N=12), krótki okres obserwacji (11 dni), ocena wiarygodności badania w skali *Jadad* – 3/5 punktów, ocena poziomu dowodów naukowych w skali GRADE – B.

Badania uwzględnione jako badania o niższej wiarygodności były badaniami randomizowanymi, w których indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypinę podawano w ramach terapii skojarzonej (politerapii) i porównywano z lekami nie wybranymi na komparatory, dlatego w niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny.

Badanie o akronimie NESTOR [5]-[8]: brak opisu metody randomizacji, celem badania było bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej indapamidu z enalaprilem, amlodypina została dodana po 6 tygodniach leczenia pacjentom, u których nie doszło do zaplanowanego spadku ciśnienia tętniczego krwi i dla tej subpopulacji chorych były dostępne wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Badanie Iskenderov i wsp. 2011 [9]: brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania, brak danych jakiego typu było badanie *superiority* czy *non-inferiority*, jednośrodkowe, mała grupa pacjentów w ramieniu (N=42), brak danych o utracie pacjentów w trakcie badania, krótki okres obserwacji (24 tygodni), wspólna charakterystyka wyjściowa wszystkich pacjentów, ocena wiarygodności badania w skali *Jadad* – 1/5 punktów, ocena jakości metod i wyników badania w skali GRADE – średnia, ocena poziomu dowodów naukowych w skali GRADE – B, celem badania było bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej indapamidu i amlodypiny z indapamidem i werapamilem.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

A. W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego indapamid + amlodypina (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora - indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

B. Zidentyfikowano jedno badanie kliniczne bez grupy kontrolnej o akronimie EFFICIENT [1]-[2], dotyczące zastosowania produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę w leczeniu dorosłych pacjentów (średnia wieku 52,3 lat) z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [1]. Zatem, dawki leków zastosowane w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2] były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5/ 10 mg/dobę, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) [10] do stosowania w analizowanym wskazaniu.



Tabela 23. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę; okres obserwacji 45 dni [1].

Punkt końcowy		MD [95% CI]/ n/N (%)	Wartość p	Komentarz
Redukcja ciśnienia tętniczego krwi	skurczowego	28,0 [25,50; 30,50]	<0,05*	Wynik istotny statystycznie względem wartości wstępnych
	rozkurczowego	15,5 [14,34; 16,66]	<0,05*	
Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mm Hg)		166/196 (85)	-	-
Stosowanie się do zaleceń leczenia		194/196 (99)	-	-

* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2] wykazano **istotną statystycznie** ($p < 0,05$) **redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi** względem wartości początkowych. Ponadto, 85% pacjentów osiągnęło kontrolę nadciśnienia tętniczego (<140/90 mm Hg) w okresie obserwacji wynoszącym 45 dni. Dodatkowo, 99% pacjentów stosowało się do zaleceń leczenia. Działania niepożądane zgłosiło 2% pacjentów, nie obserwowano również klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych względem wartości wstępnych, z wyjątkiem **istotnego statystycznie** ($p < 0,05$) **wzrostu** stężenia trójglicerydów [1].

C. Ze względu na brak wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego indapamid + amlodypina w analizowanym wskazaniu, zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu badań klinicznych z zastosowaniem indapamid i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie indapamid i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej w porównaniu do indapamid podawanego w monoterapii. Natomiast, zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie indapamid i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej w porównaniu do amlodypiny podawanej w monoterapii w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym – badanie Antonopoulos i wsp. 2008 [3] (takie porównanie jest istotne ze względu na możliwość oceny stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego, należy jednak zaznaczyć że indapamid i amlodypina stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu).

D. W randomizowanym badaniu klinicznym Antonopoulos i wsp. 2008 [3] bezpośrednio porównano zastosowanie amlodypiny w dawce 10 mg/dobę (5 mg/dobę przez pierwsze 4 tygodnie) podawanej w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę względem amlodypiny w dawce 10 mg/dobę (5 mg/dobę przez pierwsze 4 tygodnie) w leczeniu

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

pacjentów w wieku 65-85 lat z niepowikłanym, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (w badaniu uwzględniono dwie inne grupy pacjentów otrzymujące eprosaran lub imidapril w skojarzeniu z indapamidem, ponieważ jednak nie zostały one wybrane na komparatory, w niniejszym opracowaniu nie omówiono wyników pacjentów z tych grup).

Ze względu na zastosowanie w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu, w niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych dotyczących biorównoważności z udziałem zdrowych ochotników, które wykazały, że indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu spełnia kryteria wymagane dla tej formuły leku i cechują go korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne w porównaniu do formy o natychmiastowym uwalnianiu. Ponadto, indapamid o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę był biorównoważny indapamidowi o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę w odniesieniu do części parametrów farmakokinetycznych (np. wielkości pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu normalizowanego względem dawki, minimalnego stężenia leku w osoczu oraz wielkości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu w osoczu normalizowanego względem dawki) [4]. Zatem, dawki leków zastosowane w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3] odpowiadały zaleceniom zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5/ 10 mg/dobę, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) [10] do stosowania w analizowanym wskazaniu.

Tabela 24. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania amlodypiny w dawce 5-10 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5-10 mg/dobę; okres obserwacji 4 i 8 tygodni [3].

Punkt końcowy		RB/ MD [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Redukcja ciśnienia tętniczego krwi w 8. tygodniu	skurczowego	MD=4,82 [^]	<0,05 ^{^^}	Wynik istotny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej
	rozkurczowego	MD=4,51 [^]	<0,05 ^{^^^}	
Uzyskanie odpowiedzi na leczenie	w 4. tygodniu	RB=1,05 [0,37; 2,98]*	p>0,05*	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami
	w 8. tygodniu	RB=0,93 [0,44; 1,94]*	p>0,05*	

* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] wartości podane w publikacji referencyjnej [3]. ^{^^} wartość p wyniosła w teście Schaffé 0,148, w teście Bonferroni 0,129, w teście Tuckey 0,096, w teście LSD 0,021. ^{^^^} wartość p wyniosła w teście Schaffé 0,003, w teście Bonferroni 0,001, w teście Tuckey 0,001, w teście LSD 0,000.

Porównanie skuteczności klinicznej między schematami leczenia w 4. tygodniu terapii **nie wykazało istotnego statystycznie** ($p>0,05$) spadku skurczowego ani rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi [3]. Zatem, amlodypina w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu jest **porównywalnie skuteczna** ($p>0,05$) co amlodypina w monoterapii w 4. tygodniu leczenia w odniesieniu do redukcji skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi.



Natomiast, porównanie skuteczności klinicznej między schematami leczenia w 8. tygodniu terapii wykazało **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większy** spadek skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi [3]. Analiza *post hoc* wykazała również **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większy** spadek skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w grupie badanej leczonej amlodypiną w dawce 10 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej amlodypinę w dawce 10 mg/dobę, **na korzyść amlodypiny w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu** [3].

Porównywalny ($p > 0,05$) odsetek pacjentów uzyskał wymaganą odpowiedź na leczenie w 4. tygodniu terapii z zastosowaniem amlodypiny w dawce 5 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5 mg/dobę, jak również w 8. tygodniu terapii z zastosowaniem amlodypiny w dawce 10 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 10 mg/dobę.

W zakresie profilu bezpieczeństwa wykazano, że **leczenie było dobrze tolerowane** przez pacjentów. W żadnej z analizowanych grup nie zgłoszono występowania działań niepożądanych i reakcji alergicznych, ani nie zaobserwowano klinicznie istotnych nieprawidłowości w wynikach badań krwi oraz badań biochemicznych w okresie 8 tygodni leczenia [3].

E. Dodatkowo przeprowadzona analiza wykazała w zakresie skuteczności klinicznej, że przyjmowanie złożonych produktów leczniczych (ang. *Fixed-Dose Combinations*; FDC) w porównaniu do otrzymywania produktów leczniczych w oddzielnych preparatach (ang. *Free-Equivalent Combinations*; FEC) w ramach terapii skojarzonej (politerapii) wiąże się z: **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym** odsetkiem pacjentów, którzy stosowali się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/adherence*) [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20] i **większą** wytrwałością stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) mierzoną jako średni czas trwania terapii [19], [20] oraz z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** między odsetkami pacjentów w zakresie wytrwałości stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) [13], [14], [16], [18], jak również w redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych [13] i w normalizacji ciśnienia tętniczego krwi [13]. Natomiast, w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa analiza wykazała, że przyjmowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do otrzymywania produktów leczniczych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej wiąże się z: **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym** odsetkiem pacjentów, u których odnotowano zdarzenia sercowo-naczyniowe [20] i z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [13].

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

F. Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań o niższej wiarygodności [5]-[8], [9] wykazały, że zastosowanie indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę podawanego w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5-10 mg/dobę skutecznie obniżało ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią [5]-[8] oraz z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory serca [9]. Leczenie było również dobrze tolerowane przez pacjentów.

G. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o publikacje [10], [11], [12] potwierdziła dobrą tolerancję indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej pacjentom z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

H. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania produktu złożonego indapamid + amlodypina lub indapamidu i amlodypiny stosowanych w ramach terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

I. **Podsumowując**, zastosowanie produktu złożonego indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina lub indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w leczeniu pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym skutecznie obniżało skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi, pozwalało uzyskać kontrolę nadciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym oraz w grupie wysokiego ryzyka – chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią lub z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory serca. Ponadto, indapamid o natychmiastowym uwalnianiu i amlodypina podawane w ramach terapii skojarzonej były istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze od amlodypiny stosowanej w monoterapii w zakresie redukcji ciśnienia tętniczego krwi. Terapia produktem złożonym indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina lub leczenie skojarzone z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny były również dobrze tolerowane przez pacjentów. Zatem, stosowanie produktu złożonego indapamid + amlodypina powinna cechować podobna skuteczność kliniczna i podobny profil bezpieczeństwa, co terapię skojarzoną w leczeniu pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym krwi, którzy przyjmują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej, uzupełniając je o uproszczenie schematu leczenia i większą wygodę stosowania produktu złożonego. Ponadto, indapamid i amlodypina są substancjami o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego oraz charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w odróżnieniu od innych dostępnych i refundowanych na rynku produktów złożonych.



13. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne badania kliniczne

Badanie kliniczne bez grupy kontrolnej – produkt złożony indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina

- [1] Jadhav U, Hiremath J, Namjoshi DJ, i wsp. Blood pressure control with a single-pill combination of indapamide sustained-release and amlodipine in patients with hypertension: the EFFICIENT study. PLoSOne. 2014; 9(4): e92955.
- [2] <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1329> (stan na: maj 2014 rok).

Randomizowane badanie kliniczne - indapamid o natychmiastowym uwalnianiu + amlodypina vs amlodypina

- [3] Antonopoulos S, Kokkoris S, Gerakari S, i wsp. Comparison of monotherapy versus combination antihypertensive therapy in elderly patients with essential hypertension. Angiology. 2008; 59(2): 230-35.

Badanie biorównoważności indapamid o natychmiastowym uwalnianiu i indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu

- [4] Schiavi P, Jochemsen R, Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. Fundam Clin Pharmacol. 2000; 14: 139-46.

B. Badania o niższej wiarygodności

- [5] Marre M, Garcia Puig J, i wsp. Effect of indapamide SR on microalbuminuria--the NESTOR study (Natrlix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria)--rationale and protocol for the main trial. J Hypertens Suppl. 2003; 21(1): S19-24.
- [6] Marre M, Puig JG, Kokot F, i wsp. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. J Hypertens. 2004; 22(8): 1613-22.
- [7] Puig JG, Marre M, Kokot F, i wsp. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. Am J Hypertens. 2007; 20(1): 90-7.
- [8] Hanon O, Asmar R, Marre M, i wsp. Benefit of adding amlodipine 5 mg and 10 mg to indapamide SR in uncontrolled hypertensive patients with diabetes mellitus. Results of the 1-year NESTOR trial. LB01.08 [Abstrakt]. J Hypertens. 2013; 31(Suppl. A): e48.
- [9] Iskenderov BG, Sisina ON, Burmistrova LF. Selection of rational combinations of indapamide with various of calcium antagonists in patients with arterial hypertension. Kardiologia. 2011; 51(4): 22-7.

C. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [10] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tertens-AM®.

Inne doniesienia naukowe

- [11] <http://www.ehealthme.com/drug-interactions/amlodipine-besylate-and-indapamide> (stan na: maj 2014 rok).
- [12] Griffin L, Standridge JB. A systematic review of randomized controlled trials examining the nephroprotective properties of antihypertensive medications. Curr Hypertens Rev. 2012; 8(3): 196-226.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Porównanie produktów leczniczych złożonych vs produktów leczniczych w oddzielnych preparatach

Przegląd systematyczny

- [13] 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.

Pierwotne badania

- [14] Brixner DI, Jackson KC, Sheng X, i wsp. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free-and fixed-dose combinations. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(9): 2597-607.
- [15] Dickson M, Plauschinat CA. Racial differences in medication compliance and healthcare utilization among hypertensive Medicaid recipients: Fixed-dose vs free-combination treatment. *Ethn Dis*. 2008; 18(2): 204-9.
- [16] Hess G. Medication utilization patterns and hypertension-related expenditures among patients who were switched from fixed-dose to free-combination antihypertensive therapy. *PT*. 2008; 33: 652-66.
- [17] Shaya FT, Du D, Gbarayor CM, i wsp. Predictors of compliance with antihypertensive therapy in a high-risk Medicaid population. *J Natl Med Assoc*. 2009; 101(1): 34-9.
- [18] Yang W, Chang J, Kahler KH, i wsp. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(9): 2065-76.
- [19] Zeng F, Patel BV, Andrews L, i wsp. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(12): 2877-87.
- [20] Ferrario CM, Panjabi S, Buzinec P, Swindle JP. Clinical and economic outcomes associated with amlodipine/renin-angiotensin system blocker combinations. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013; 7(1): 27-39.
- [21] Bronsert MR, Henderson WG, Valuck R, i wsp. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) study. *J Am Board Fam Med*. 2013; 26: 529-38.

D. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [22] Kumagai N, Onishi K, Hoshino K, i wsp. Improving drug adherence using fixed combinations caused beneficial treatment outcomes and decreased health-care costs in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2013; 35(5): 355-60.
- [23] Ulusoy S, Ozkan G, Konca C, i wsp. A comparison of the effects of fixed dose vs. single-agent combinations on 24-h blood pressure variability. *Hypertens Res*. 2012; 35(11): 1111-17.
- [24] Pareek A, Chandurkar NB, Sharma R, i wsp. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of metoprolol extended release/amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension: a randomized, parallel-group, multicentre comparison with losartan plus amlodipine. *Clin Drug Investig*. 2010; 30(2): 123-31.
- [25] Malesker MA, Hilleman DE. Comparison of amlodipine/valsartan fixed-dose combination therapy and conventional therapy. *Manag Care*. 2010; 19(7): 36-42.
- [26] Jackson KC, Sheng X, Nelson RE, i wsp. Adherence with multiple-combination antihypertensive pharmacotherapies in a US managed care database. *Clin Ther*. 2008; 30(8): 1558-63.
- [27] Barron JJ, Daniel G, Makin C, i wsp. Treatment modifications and resource use for fixed-dose vs separate-agent antihypertensive regimens. *Drug Benefit Trends*. 2008; 20: 226-47.

E. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [28] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), <http://www.aotm.gov.pl>, (stan na: maj 2014).
- [29] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, (stan na: maj 2014).



- [30] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [31] Analiza Problemu Decyzyjnego opracowana przez ██████████, luty 2014. Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.
- [32] Waeber B, Rotaru C, Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13(10): 1515-26.
- [33] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289: 2560-71.
- [34] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2013; 34: 2159–219.
- [35] Garjón J, Azparren A, Elizondo JJ, i wsp. Monotherapy versus combination therapy used as first-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013; 1.
- [36] Wald DS, Law M, Morris JK, i wsp. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *American Journal of Medicine.* 2009; 122(3): 290-300.
- [37] Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 2011; 13(3): 146–54.
- [38] Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003; 326: 1427-34.
- [39] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, i wsp. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Kardiologia Polska* 2013; 71(Supl. 3): 27-118.
- [40] Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT). Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok. *Nadciśnienie tętnicze.* 2011; 15(2): 55-82.
- [41] European Medicines Agency (EMA), <http://www.ema.europa.eu/ema/> (stan na: maj 2014 rok).
- [42] Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (UPRL), <http://leki.urpl.gov.pl/> (stan na marzec 2014 rok).
- [43] Charakterystyka Produktu Leczniczego Indapamide KRKA®.
- [44] Charakterystyka Produktu Leczniczego Adipine®.
- [45] Gajewski P, red. *Interna Szczekilka 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna.* 2013.
- [46] Knieć M, Kujawska-Łuczak M. Wpływ stylu życia na występowanie nadciśnienia tętniczego u dorosłych. *Forum Zaburzeń Metabol* 2012; 3(1): 14-23.
- [47] Lewandowski J. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego oraz badanie chorego na nadciśnienie tętnicze. *Przewodnik Lekarza* 2010; 4: 30-5.
- [48] World Health Organization (WHO). A global brief on Hypertension - Silent killer, global public health crisis, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf (stan na: maj 2014 rok).
- [49] Widecka K. Jaką rolę odegrały złożone leki hipotensyjne w poprawie skuteczności leczenia nadciśnienia w Polsce? *Nadciśnienie Tętnicze.* 2012; 16(4): 187-93.
- [50] Zdrojewski T, Rutkowski, Bandosz P. Epidemiologia palenia papierosów oraz innych czynników ryzyka chorób układu krążenia w Polsce – badanie NATPOL 2011. IV Konferencja „Tytoń albo Zdrowie” im. prof. F. Venuleta, Warszawa, 09.12.2011.
- [51] Filipiak KJ, Grajek S, Mamcarz A. i wsp. Ramipril z amlodypiną - nowy lek złożony w terapii hipotensyjnej. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2012; 16(2): 105-19.
- [52] Bachórzewska-Gajewska H, Łagoda K, Myszkowska A, i wsp. Analiza przyczyn hospitalizacji i rodzaju leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2009; 13(1): 11-21.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

- [53] Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce, Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w wieku podeszłym. *Gerontologia Polska*. 2012; 20(4): 119–47.
- [54] Zarzeczna-Baran MA, Zdrojewski T, Pęgiel-Kamrat J, i wsp. Polski projekt 400 miast – strategia i oczekiwania. *Zdrowie Publiczne*. 2004; 114(2): 219-23.
- [55] Wierucki Ł, Zdrojewski T, Mogilnaya I, i wsp. Polski projekt 400 miast – wyniki badań pilotażowych. *Nadciśnienie tętnicze*. 2004; 8(5): 307-17.
- [56] Polakowska M, Piotrowski W, Włodarczyk P, i wsp. Program epidemiologiczny oceniający częstość nadciśnienia tętniczego w Polsce w populacji osób dorosłych — badanie PENT Część I. Charakterystyka częstości i stopień kontroli nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2002; 6(3): 157-66.
- [57] European Medicines Agency (EMA), <http://www.ema.europa.eu/> (stan na: maj 2014 rok).
- [58] 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*. 2011; 13: 898-909.
- [59] Levi-Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, i wsp. Antihypertensive drug classes have different effects in short-term blood pressure variability in essential hypertension. *Hypertens Res*. 2014; 1-6.
- [60] Sheskin DJ. *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [61] Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med*. 1998; 17: 2815-34.
- [62] Case LD, Kimmick G, Paskett ED, i wsp. Interpreting measures of treatment effect in cancer clinical trials. *Oncologist*. 2002; 7: 181-7.
- [63] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005; 5: 13.
- [64] Newman SC. *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [65] Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making*. 1994; 14: 52-8.
- [66] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ*. 1998; 316: 129.
- [67] Snapinn SM. Noninferiority trials. *Curr Control Trials Cardiovasc. Med*. 2000; 1: 19–21.
- [68] D'Agostino RB, Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med*. 2003; 22: 169-86.
- [69] Chow SC., Liu JP. *Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies (Wiley Series in Probability and Statistics)*. John Wiley & Sons, 2004.
- [70] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. *Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Med Prakt. 2008.
- [71] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control. Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
- [72] Grabowski M, Filipiak KJ. *Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi*. Wyd. Medical Education, 2008.
- [73] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008; 336: 995-8.
- [74] Atkins D, Best D, Briss PA, i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 328(7454): 1490.
- [75] AOTM. Wniosek o objęcie refundacją leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze. Analiza weryfikacyjna. 2013.
- [76] NICE. *Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults*. 2011.



- [77] Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ. Zalecenia ESH/ESC 2013 dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Próba komentarza na temat zmian i różnic w porównaniu z zaleceniami PTNT 2011. *Nadciśnienie tętnicze*. 2013; 17: 1-45.
- [78] Szczepaniak-Chicheł L, Tykarski A. Decyzje terapeutyczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce – wyniki badania DETENT. *Arteria Hypertension*. 2008; 12(6): 408-18.
- [79] Mamcarz A. Prawdziwe odporne nadciśnienie tętnicze. *Nowości w kardiologii*. 2013.
- [80] Pupek-Musialik D, Musialik K. Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego – najnowsze standardy terapii Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2011; 2(3): 159-68.
- [81] Woźnicka L, Posadzy-Mańczyńska A. Rola preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego. *Przewodnik Lekarza*. 2009; 3: 58-69.
- [82] Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, i wsp. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability. The Natrilix SR versus canesartan and amlodipine in th reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*. 2011; 58: 155-60.
- [83] Schillaci G, Pucci G, Parati G. Blood pressure variability. An additional target for antihypertensive treatment? *Hypertension*. 2011; 58: 133-5.
- [84] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Hypertension - The clinical management of primary hypertension in adults. *Clinical Guideline 127*. 2011.
- [85] JBS, Joint British Societies. Heart JBS 2: Joint British Societies' Guidelines On Prevention Of Cardiovascular Disease In Clinical Practice. *JBS*. 2005; 91(5): 1-60.
- [86] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. 2007.
- [87] AHQR, Agency for Healthcare Research and Quality. Hypertension diagnosis and treatment. <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=39321> (stan na: maj 2014 rok).
- [88] ASH, American Society of Hypertension. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. *Official Journal of the American Society of Hypertension*. 2013.
- [89] James PA, Oparil S, Carter BL, i wsp. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure for adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Journal of the American Medical Association*. 2014; 311(15): 507-20.
- [90] WHO, World Health Organization. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/hypertension/en/ (stan na: maj 2014 rok).
- [91] Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. *Kardiologia Polska*. 2012; 70(1): 1-100.
- [92] De la Sierra A. Amlodipine in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *European Cardiology Review*. 2007 ; 3(1) : 66-8.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania produktu złożonego: indapamid + amlodypina wskazanego w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.	32
Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2].....	35
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2]; okres obserwacji 45 dni [1].	37
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2]; okres obserwacji 45 dni [1].	38
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2]; okres obserwacji 45 dni [1].	39
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2]; okres obserwacji 45 dni [1].	39
Tabela 7. Profil bezpieczeństwa (ciągłe punkty końcowe) produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę w badaniu o akronimie EFFICIENT [1]-[2]; okres obserwacji 45 dni [1].	40
Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu Antonopoulos i wsp. 2008 [3].....	41
Tabela 11. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) amlodypiny w dawce 5-10 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5-10 mg/dobę; okres obserwacji 4 i 8 tygodni [3].....	43
Tabela 12. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) amlodypiny w dawce 10 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 10 mg/dobę; okres obserwacji 8 tygodni [3].....	44
Tabela 13. Charakterystyka badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. 2010 [13].....	47
Tabela 14. Charakterystyka nowych badań opublikowanych w latach 2008-2014 [14]-[21].	49
Tabela 15. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance/adherence</i>) [13]-[20].	51
Tabela 16. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i>) [13], [14], [16], [18].....	52
Tabela 17. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i>) definiowana jako średni czas trwania leczenia [19], [20].	52
Tabela 18. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych [13], [21].....	53
Tabela 19. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych [13], [21].....	54
Tabela 20. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – normalizacja ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego i rozkurczowego) [13], [21].	55
Tabela 21. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – działania niepożądane [13].....	56
Tabela 22. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – zdarzenia sercowo-naczyniowe [20].....	56
Tabela 23. Wyniki jednoczynnikowej meta-regresji – ocena istotności statystycznej wpływu poszczególnych czynników na różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy FDC i FEC.	57
Tabela 24. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem indapamid i amlodypiny [10]..	60



Tabela 25. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + amlodypina w dawce 5 mg/dobę; okres obserwacji 45 dni [1].....	84
Tabela 26. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania amlodypiny w dawce 5-10 mg/dobę w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu do amlodypiny w dawce 5-10 mg/dobę; okres obserwacji 4 i 8 tygodni [3].	85
Tabela 27. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.	97
Tabela 28. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach (data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2014 rok).	98
Tabela 29. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących stosowania produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2014 rok).	102
Tabela 30. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach (data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2014 rok).	103
Tabela 31. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej.	108
Tabela 32. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina.	109
Tabela 33. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania indapamid o natychmiastowym uwalnianiu i amlodypiny w porównaniu do amlodypiny.	110
Tabela 34. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dotyczących biorównoważności indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu i indapamid o natychmiastowym uwalnianiu.	112
Tabela 35. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny.	113
Tabela 36. Charakterystyka populacji włączonej do badania klinicznego dotyczącego zastosowania produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina.	117
Tabela 37. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania indapamid o natychmiastowym uwalnianiu i amlodypiny w porównaniu do amlodypiny.	118
Tabela 38. Charakterystyka populacji włączonej do badań klinicznych dotyczących biorównoważności indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu i indapamid o natychmiastowym uwalnianiu.	119
Tabela 39. Charakterystyka populacji włączonej do badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny.	119
Tabela 40. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności.	121
Tabela 41. Ocena w skali <i>Jadad</i> badania [3].....	125
Tabela 42. Ocena w skali <i>Jadad</i> badań przedstawionych w publikacji [4].	125
Tabela 43. Ocena w skali <i>Jadad</i> badań [5]-[8], [9].	126
Tabela 44. Ocena jakości danych z badania klinicznego dotyczącego zastosowania produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina.	128
Tabela 45. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania amlodypiny w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do amlodypiny w monoterapii.	129
Tabela 47. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	130
Tabela 48. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	130
Tabela 49. Opis skali GRADE.	130
Tabela 50. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	131
Tabela 51. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	131
Tabela 52. Formularz ekstrakcji danych z badań.	131
Tabela 50. Ankieta dotycząca zgodności przeprowadzenia analizy klinicznej z „Wytycznymi oceny technologii medycznych”, opublikowanymi na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [28].	132

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.	104
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.	105
Schemat 3. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.	106

Spis wykresów

Wykres 1. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. <i>compliance/ adherence</i>) [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20].	127
Wykres 2. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. <i>persistence</i>) [13], [14], [16], [18].	128



15. ANEKS

15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tertens-AM[®] (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazanym w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora – indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [28] i *Cochrane Collaboration* [29] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [30]. 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 (■■■■■■) a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ■■■■). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 24.03.-19.05.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2014 rok). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

15.1.1. 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 dotyczących stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Tabela 25. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Hypertension OR Arterial hypertension OR High blood pressure OR High blood pressures OR blood pressure high OR Blood pressures high OR Blood pressures, high OR Essential hypertension OR Hypertension, essential OR Essential arterial hypertension OR Spontaneous hypertension OR Idiopathic hypertension OR Hypertension, Idiopathic OR Hypertensive disease</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (produkt złożony: indapamid + amlodypina)	<i>(Tertens OR Amlodipine + Indapamide OR Amlodipine/Indapamide OR Amlodipine-Indapamide OR Amlodipine and Indapamide OR Amlodipine plus Indapamide OR Amlodipine-Indapamide combination)</i> <i>OR</i> <i>((Indapamide OR Indopamide OR Inpamide OR Metindamide OR S-1520 OR S 1520 OR S1520 OR SE-1520 OR SE 1520 OR SE1520 OR agelan OR arifon OR damide OR dapa-tabs OR dapamax OR differix OR dixamid OR extur OR fludex OR fludex sr OR fluidema OR frumeron OR hydro-less OR indahexal OR Indalix OR indapam OR indapress OR indicontin continus OR indopamide OR inpamide OR insig OR ipamix OR lorvas OR lozide OR lozol OR magniton-r OR millibar OR millibar (drug) OR naplin OR natrilix OR natrilix sr OR natrix OR natrix sr OR noranat OR pamid OR pressural OR rinallix OR sicco OR tandix OR tertensif OR usv 2555 OR usv2555 OR veroxil OR 1 (4 chloro 3 sulfamoylbenzamido) 2 methylindoline OR 3 (sulfamoyl) 4 chloro n (2, 3 dihydro 2 methyl 1h indol 1 yl) benzamide OR 4 chloro n (2 methyl 1 indolnyl) 3 sulfamoylbenzamide OR 4 chloro n (2 methylindolin 1 yl) 3 sulfamoylbenzamide OR Indoline, 1 (4 chloro 3 sulfamoylbenzamido) 2 methyl)</i> <i>AND</i> <i>(Amlodipine OR uk 48340 OR uk48340 OR 2 (2 aminoethoxymethyl) 4 (2 chlorophenyl) 1, 4 dihydro 6 methyl 3, 5 pyridinedicarboxylic acid 3 ethyl 5 methyl ester OR 2 (2 aminoethoxymethyl) 4 (2 chlorophenyl) 1, 4 dihydro 6 methylpyridine 3, 5 dicarboxylic acid 3 ethyl 5 methyl ester OR 2 (2 aminoethoxymethyl) 4 (2 chlorophenyl) 3 ethoxycarbonyl 1, 4 dihydro 5 methoxycarbonyl 6 methylpyridine OR 2 [(2 aminoethoxy) methyl] 4 (2 chlorophenyl) 3 ethoxycarbonyl 5 methoxycarbonyl 6 methyl 1, 4 dihydro 6 methylpyridine OR Amlodipine Besylate OR Amlodis OR Astudal OR Norvasc OR Amlor OR Istin OR amcard OR amdepin OR amdpin OR amilo OR amlocar OR amlodln OR amlodine OR amlodipine benzenesulfonate OR OR amlogard OR amlopine OR amlopin OR amlosyn OR amlovas OR amlow OR amodpin OR antacal OR astudar OR calchek OR cardinor OR cardiorex OR cordarene OR coroval OR duactin 5 OR lipinox OR lovas OR monopina OR mydopine OR myodura OR norlopin OR normodipine OR norvas OR norvasc OR pelmec OR preslam OR sinop OR tensivask OR terloc OR uk 48340-26 OR vasocal OR Eczacibasí Brand of Amlodipine besilate OR Almirall Brand of Amlodipine Besilate OR Pfizer Brand of Amlodipine Besilate OR Mack Brand of Amlodipine Besilate))</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna) - w przypadku opracowań (badań) wtórnych	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>

Słowa kluczowe	
Komparator (technologia opcjonalna) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora (technologii opcjonalnej) - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</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 badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysls, Systematic Review; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 26. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach (data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2014 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>Hypertension OR Arterial hypertension^{1,3} 'hypertension'/exp OR hypertension OR arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	382 071	663 941	33 471
#2	<i>High blood pressure OR High blood pressures OR blood pressure high OR Blood pressures high OR Blood pressures, high^{1,3} high AND ('blood'/exp OR blood) AND ('pressure'/exp OR pressure) OR high AND ('blood'/exp OR blood) AND pressures OR 'blood'/exp OR blood AND ('pressure'/exp OR pressure) AND high OR 'blood'/exp OR blood AND pressures AND high OR 'blood'/exp OR blood AND pressures, AND high²</i>	470 443	8 510	20 844
#3	<i>Essential hypertension OR Hypertension, essential OR Essential arterial hypertension^{1,3} essential AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR hypertension, AND essential OR essential AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	27 794	8 973	5 989
#4	<i>Spontaneous hypertension^{1,3} spontaneous AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	5 980	9 829	613
#5	<i>Idiopathic hypertension OR Hypertension, idiopathic^{1,3} Idiopathic AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR hypertension, AND Idiopathic²</i>	5 233	9 596	345
#6	<i>Hypertensive disease^{1,3} hypertensive AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	386 620	119 846	2 725
#7	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6</i>	474 663	688 943	47 668
Interwencja wnioskowana (produkt złożony: indapamid + amlodypina)				

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#8	<i>Tertens</i> ^{1,2,3}	0	0	0
#9	<i>Amlodipine + Indapamide OR Amlodipine/Indapamide OR Amlodipine-Indapamide</i> ¹ 'amlodipine'/exp OR amlodipine AND ('Indapamide'/exp OR Indapamide) OR 'amlodipine'/exp OR amlodipine AND ('Indapamide'/exp OR Indapamide) OR 'amlodipine Indapamide' ² Amlodipine Indapamide OR Amlodipine Indapamide OR Amlodipine-Indapamide ³	57	867	51
#10	<i>Amlodipine and Indapamide OR Amlodipine plus Indapamide</i> ^{1,3} 'amlodipine'/exp OR amlodipine AND ('Indapamide'/exp OR Indapamide) OR 'amlodipine'/exp OR amlodipine AND plus AND ('Indapamide'/exp OR Indapamide) ²	57	293	51
#11	<i>Amlodipine-Indapamide combination</i> ^{1,3} 'amlodipine Indapamide' AND combination ²	24	2	0
#12	<i>Indapamide OR Indopamide OR Inpamide OR Metindamide</i> ^{1,3} 'Indapamide'/exp OR Indapamide OR 'indopamide'/exp OR Indopamide OR 'inpamide'/exp OR Inpamide OR metindamide ²	1 144	4 570	434
#13	<i>S-1520 OR S 1520 OR S1520 OR SE-1520 OR SE 1520 OR SE1520</i> ^{1,3} 's 1520'/exp OR 's 1520' OR s AND 1520 OR 's1520'/exp OR s1520 OR 'se 1520'/exp OR 'se 1520' OR 'se'/exp OR se AND 1520 OR 'se1520'/exp OR se1520 ²	1 150	8 616	170
#14	<i>Agelan OR arifon OR damide OR dapa-tabs OR dapamax OR diflerix OR dixamid OR extur OR fludex OR fludex sr OR fluidema OR frumeron OR hydro-less</i> ^{1,3} 'agelan'/exp OR agelan OR 'arifon'/exp OR arifon OR 'damide'/exp OR damide OR 'dapa tabs'/exp OR 'dapa tabs' OR 'dapamax'/exp OR dapamax OR 'diflerix'/exp OR diflerix OR 'dixamid'/exp OR dixamid OR 'extur'/exp OR extur OR 'fludex'/exp OR fludex AND ('sr'/exp OR sr) OR 'fluidema'/exp OR fluidema OR 'frumeron'/exp OR frumeron OR 'hydro less'/exp OR 'hydro less' ²	417	4 074	4
#15	<i>Indahexal OR Indalix OR Indapam OR indapress OR Indicontin continus OR Indopamide OR Inpamide OR Insig OR Ipamix OR lorvas OR lozide OR lozol</i> ^{1,3} 'indahexal'/exp OR Indahexal OR 'indalix'/exp OR Indalix OR 'indapam'/exp OR Indapam OR 'indapress'/exp OR Indapress OR Indicontin AND continus OR 'indopamide'/exp OR Indopamide OR 'inpamide'/exp OR Inpamide OR 'insig'/exp OR Insig OR 'ipamix'/exp OR Ipamix OR 'lorvas'/exp OR lorvas OR 'lozide'/exp OR lozide OR 'lozol'/exp OR lozol ²	271	4 275	5
#16	<i>Magniton-r OR millibar OR millibar (drug) OR naplin OR natrilix OR natrilix sr OR natrix OR natrix sr OR noranat</i> ^{1,3} 'magniton r'/exp OR 'magniton r' OR 'millibar'/exp OR millibar AND ('drug'/exp OR drug) OR 'naplin'/exp OR naplin OR 'natrilix'/exp OR natrilix AND ('sr'/exp OR sr) OR 'natrix'/exp OR natrix AND ('sr'/exp OR sr) OR 'noranat'/exp OR noranat ²	151 170	4 072	9
#17	<i>Pamid OR pressural OR rinalix OR sicco OR tandix OR tertensif OR usv 2555 OR usv2555 OR veroxil</i> ^{1,3} 'pamid'/exp OR pamid OR 'pressural'/exp OR pressural OR 'rinalix'/exp OR rinalix OR 'sicco'/exp OR sicco OR 'tandix'/exp OR tandix OR 'tertensif'/exp OR tertensif OR usv AND 2555 OR 'usv2555'/exp OR usv2555 OR 'veroxil'/exp OR veroxil ²	29	4 072	7
#18	<i>1 (4 chloro 3 sulfamoylbenzamido) 2 methylindoline OR 3 (sulfamoyl) 4 chloro n (2, 3 dihydro 2 methyl 1h indol 1 yl) benzamide OR 4 chloro n (2 methyl 1 indoliny) 3 sulfamoylbenzamide OR 4 chloro n (2 methylindolin 1 yl) 3 sulfamoylbenzamide OR indoline, 1 (4 chloro 3 sulfamoylbenzamido) 2 methyl</i> ^{1,3} 1 AND 4 AND chloro AND 3 AND sulfamoylbenzamido AND 2 AND methylindoline OR 3 AND sulfamoyl AND 4 AND chloro AND n AND 2, AND 3 AND dihydro AND 2 AND methyl AND 1h AND ('Indol'/exp OR Indol) AND 1 AND yl AND ('benzamide'/exp OR benzamide) OR 4 AND chloro AND n AND 2 AND methyl AND 1 AND indoliny AND 3 AND sulfamoylbenzamide OR 4 AND chloro AND n AND 2 AND methylindolin AND 1 AND yl AND 3 AND sulfamoylbenzamide OR Indoline, AND 1 AND 4 AND chloro AND 3 AND sulfamoylbenzamido AND 2 AND methyl ²	0	0	0

15.1. Przegląd medycznych baz danych

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#19	<i>Amlodipine OR Amlodipine Besylate</i> ^{1,3} 'amlodipine'/exp OR amlodipine AND besylate ²	4 176	1 824	2 121
#20	<i>uk 48340 OR uk48340</i> ^{1,3} 'uk'/exp OR uk AND 48340 OR 'uk48340'/exp OR uk48340 ²	0	15 980	0
#21	<i>Amlodis OR Astudal OR Norvasc OR Amlor OR Istin OR amcard OR amdepin OR amdlpin OR amilo OR amlocar OR amlodin OR amlodine OR amlodipine benzenesulfonate OR amlogard OR amlopine OR amlopin OR amlosyn OR amlovas OR amlow OR amodlpin OR antacal OR astudar</i> ^{1,3} 'amlodis'/exp OR amlodis OR 'astudal'/exp OR astudal OR 'norvasc'/exp OR norvasc OR 'amlor'/exp OR amlor OR 'istin'/exp OR istin OR 'amcard'/exp OR amcard OR 'amdepin'/exp OR amdepin OR 'amdlpin'/exp OR amdlpin OR 'amilo'/exp OR amilo OR 'amlocar'/exp OR amlocar OR 'amlodin'/exp OR amlodin OR 'amlodine'/exp OR amlodine OR 'amlodipine'/exp OR amlodipine AND benzenesulfonate OR 'amlogard'/exp OR amlogard OR 'amlopin'/exp OR amlopin OR 'amlosyn'/exp OR amlosyn OR 'amlovas'/exp OR amlovas OR 'amlow'/exp OR amlow OR 'amodlpin'/exp OR amodlpin OR 'antacal'/exp OR antacal OR 'astudar'/exp OR astudar ²	4 263	17 132	31
#22	<i>Calchek OR cardinor OR cardiorex OR cordarene OR coroval OR duactin 5 OR lipnox OR lovas OR monopina OR mydopine OR myodura OR norlopin OR normodipine OR norvas OR norvasc</i> ^{1,3} 'calchek'/exp OR calchek OR 'cardinor'/exp OR cardinor OR 'cardiorex'/exp OR cardiorex OR 'cordarene'/exp OR cordarene OR 'coroval'/exp OR coroval OR duactin AND 5 OR 'lipnox'/exp OR lipnox OR 'lovas'/exp OR lovas OR 'monopina'/exp OR monopina OR 'mydopine'/exp OR mydopine OR 'myodura'/exp OR myodura OR 'norlopin'/exp OR norlopin OR 'normodipine'/exp OR normodipine OR 'norvas'/exp OR norvas OR 'norvasc'/exp OR norvasc ²	404	1 689	9
#23	<i>Pelmec OR presilam OR sinop OR tensivask OR terloc OR uk 48340-26 OR vasocal</i> ^{1,3} 'pelmec'/exp OR pelmec OR 'presilam'/exp OR presilam OR 'sinop'/exp OR sinop OR 'tensivask'/exp OR tensivask OR 'terloc'/exp OR terloc OR 'uk'/exp OR uk AND '48340 26' OR 'vasocal'/exp OR vasocal ²	80	1 689	1
#24	<i>Eczacibasi Brand of Amlodipine besilate OR Almirall Brand of Amlodipine Besilate OR Pfizer Brand of Amlodipine Besilate OR Mack Brand of Amlodipine Besilate</i> ^{1,3} eczacibasi AND brand AND of AND ('amlodipine'/exp OR amlodipine) AND besilate OR almirall AND brand AND of AND ('amlodipine'/exp OR amlodipine) AND besilate OR pfizer AND brand AND of AND ('amlodipine'/exp OR amlodipine) AND besilate OR mack AND brand AND of AND ('amlodipine'/exp OR amlodipine) AND besilate ²	4 176	0	0
#25	<i>2 (2 aminoethoxymethyl) 4 (2 chlorophenyl) 1, 4 dihydro 6 methyl 3, 5 pyridinedicarboxylic acid 3 ethyl 5 methyl ester OR 2 (2 aminoethoxymethyl) 4 (2 chlorophenyl) 1, 4 dihydro 6 methylpyridine 3, 5 dicarboxylic acid 3 ethyl 5 methyl ester OR 2 (2 aminoethoxymethyl) 4 (2 chlorophenyl) 3 ethoxycarbonyl 1, 4 dihydro 5 methoxycarbonyl 6 methylpyridine OR 2 [(2 aminoethoxy) methyl] 4 (2 chlorophenyl) 3 ethoxycarbonyl 5 methoxycarbonyl 6 methyl 1, 4 dihydropyridine</i> ¹ '2' AND '1, 4 dihydro 6 methyl 3, 5 pyridinedicarboxylic acid 3 ethyl 5 methyl ester or 2' AND '1, 4 dihydro 6 methylpyridine 3, 5 dicarboxylic acid 3 ethyl 5 methyl ester or 2' AND aminoethoxymethyl AND '4' AND '3 ethoxycarbonyl 1, 4 dihydro 5 methoxycarbonyl 6 methylpyridine or 2' AND aminoethoxy AND 'ethyl] 4' AND 2 AND chlorophenyl AND 3 AND ethoxycarbonyl AND 5 AND methoxycarbonyl AND 6 AND methyl AND 1, AND 4 AND ('dihydropyridine'/exp OR dihydropyridine) ² <i>2 (2 aminoethoxymethyl) 4 (2 chlorophenyl) 1, 4 dihydro 6 methyl 3, 5 pyridinedicarboxylic acid 3 ethyl 5 methyl ester OR 2 (2 aminoethoxymethyl) 4 (2 chlorophenyl) 1, 4 dihydro 6 methylpyridine 3, 5 dicarboxylic acid 3 ethyl 5 methyl ester OR 2 (2 aminoethoxymethyl) 4 (2 chlorophenyl) 3 ethoxycarbonyl 1, 4 dihydro 5 methoxycarbonyl 6 methylpyridine OR 2 (2 aminoethoxy) methyl 4 (2 chlorophenyl) 3 ethoxycarbonyl 5 methoxycarbonyl 6 methyl 1, 4 dihydropyridine</i> ³	6	0	0
#26	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	152 956	9 318	607
#27	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	4 739	17 179	2 130

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#28	#26 AND #27	260	832	51
#29	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #28	260	870	51
Razem (opracowania wtórne)				
#30	#7 AND #29	180	772	47
#31	30*	20	99	16
#32	31^	20	95	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – szerokie wyszukiwanie				
#33	#7 AND #29	180	772	47
#34	33**	123	79	30
#35	34^	114	76	-

* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment (word variations have been searched);

** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials (word variations have been searched);

^ publikacje w językach: English, German, French, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów, nie zidentyfikowano opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania produktu złożonego indapamid + amlodypina lub indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Natomiast, zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne dotyczące zastosowania indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu medycznych baz danych: Medline, Cochrane Library, Web of Science w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.



Tabela 27. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących stosowania produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2014 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Web of Sci ²	Cochrane ³
#1	<i>hypertension</i>	382 071	670 161	33 457
#2	<i>antihypertensive agents</i>	245 064	64 797	8 935
#3	<i>fixed-dose combinations</i>	1 439	6 185	1 295
#4	<i>compliance</i>	123 658	216 309	22 867
#5	<i>adherence</i>	89 620	172 180	9 714
#6	<i>persistence</i>	60 786	159 740	2 426
#7	<i>adverse effects</i>	1 788 154	1 606 129	149 617
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	2 008 494	2 094 784	170 431
#9	#1 AND #2 AND #3 AND #8	228	385	113
#10	#9*	141	234	42

* zastosowane filtry: baza PubMed = data publikacji od 01.02.2008 do 19.05.2014; baza Web of Sci = data publikacji od 2008 do 2014; baza Cochrane Central Register of Controlled Trials = data publikacji od 2008 do 2014.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne dotyczące zastosowania produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

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

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Tabela 28. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach (data ostatniego wyszukiwania: 19.05.2014 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	1
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	5
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	62
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	35
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	7
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	17
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	55
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	0
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	0
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	10
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	0
<i>Thompson Micromedex®</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	9
<i>Trip Database</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	56
<i>American Society of Hypertension (ASH)</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	0
<i>British Hypertension Society (BSH)</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	0
<i>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodypina i Indapamid)</i>	0
<i>U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov</i>	#1	<i>Tertens OR (Amlodipine and Indapamide)</i>	6

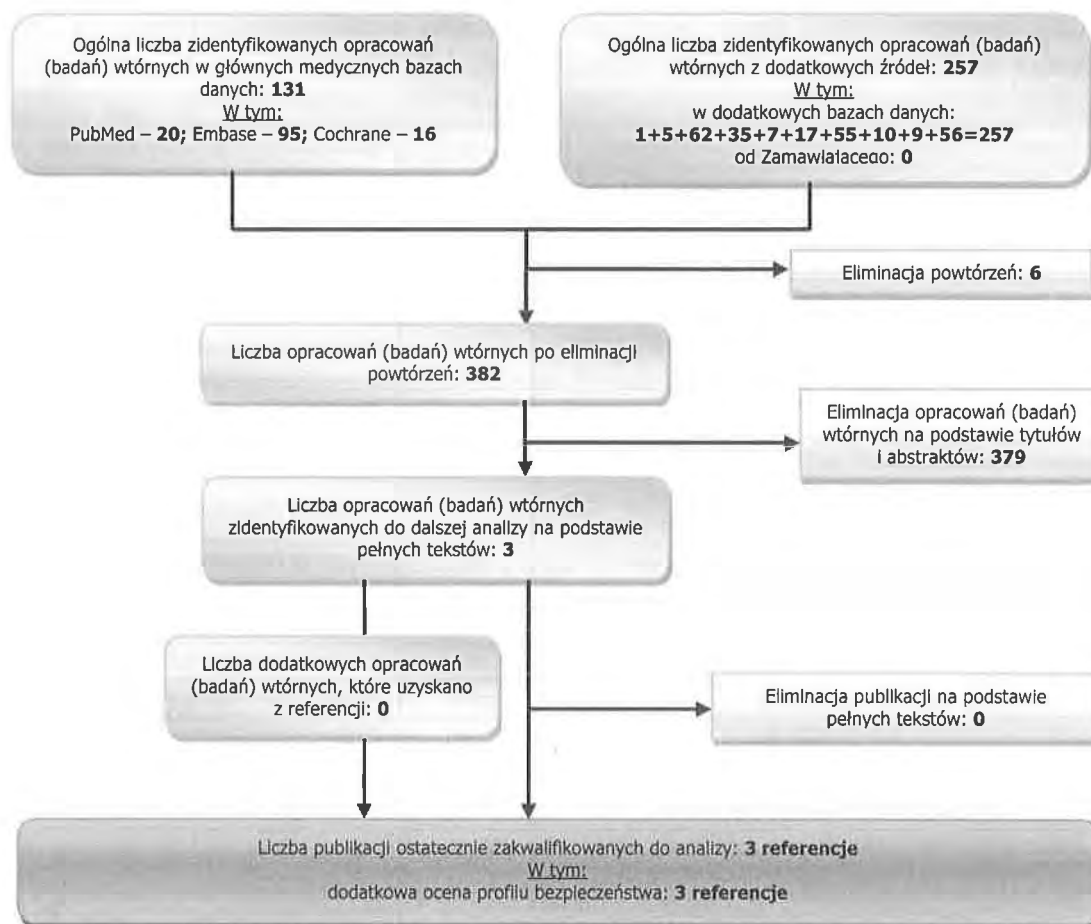
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

15.1.3. 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 analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).



Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych z zastosowaniem technologii wnioskowanej

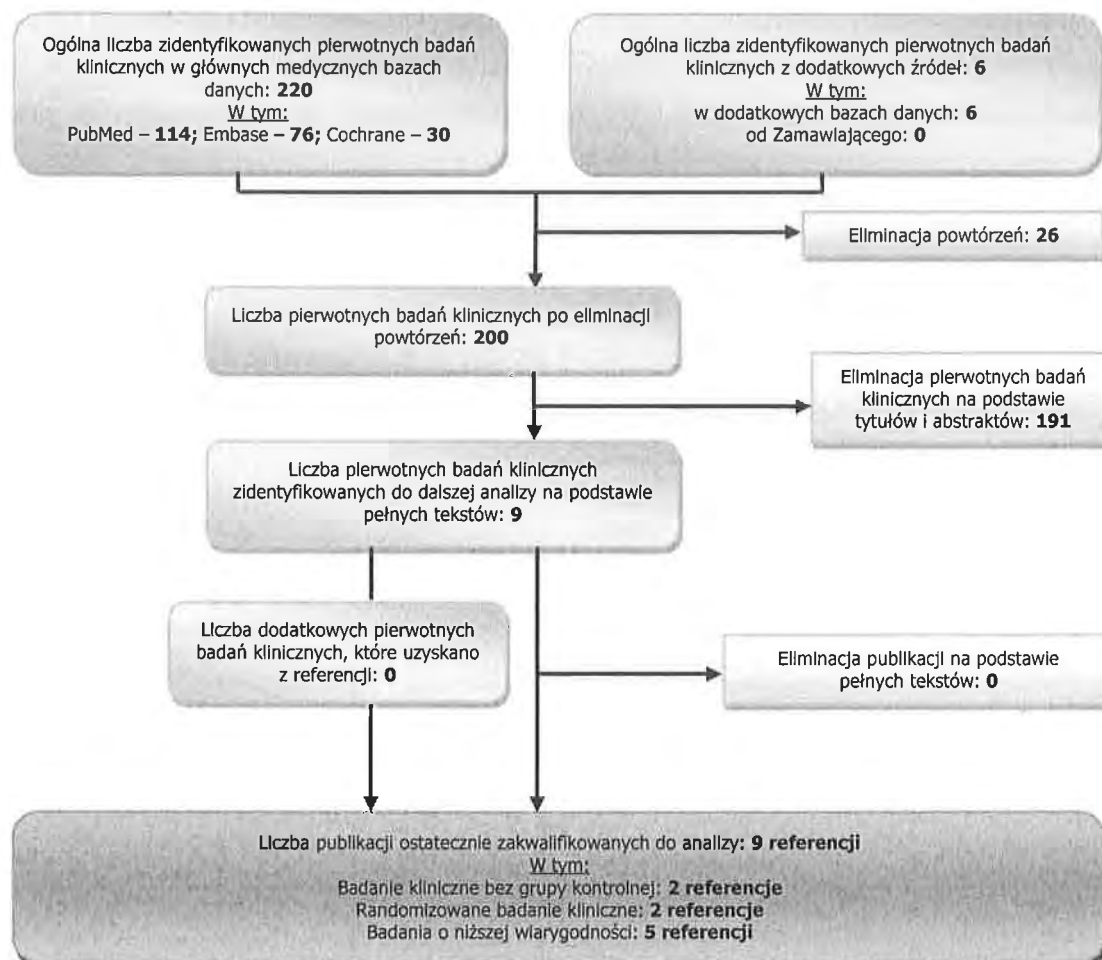


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 3 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL [10], 2 opracowania wtórne [11], [12]).

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora oraz badań o niższej wiarygodności z zastosowaniem technologii wnioskowanej



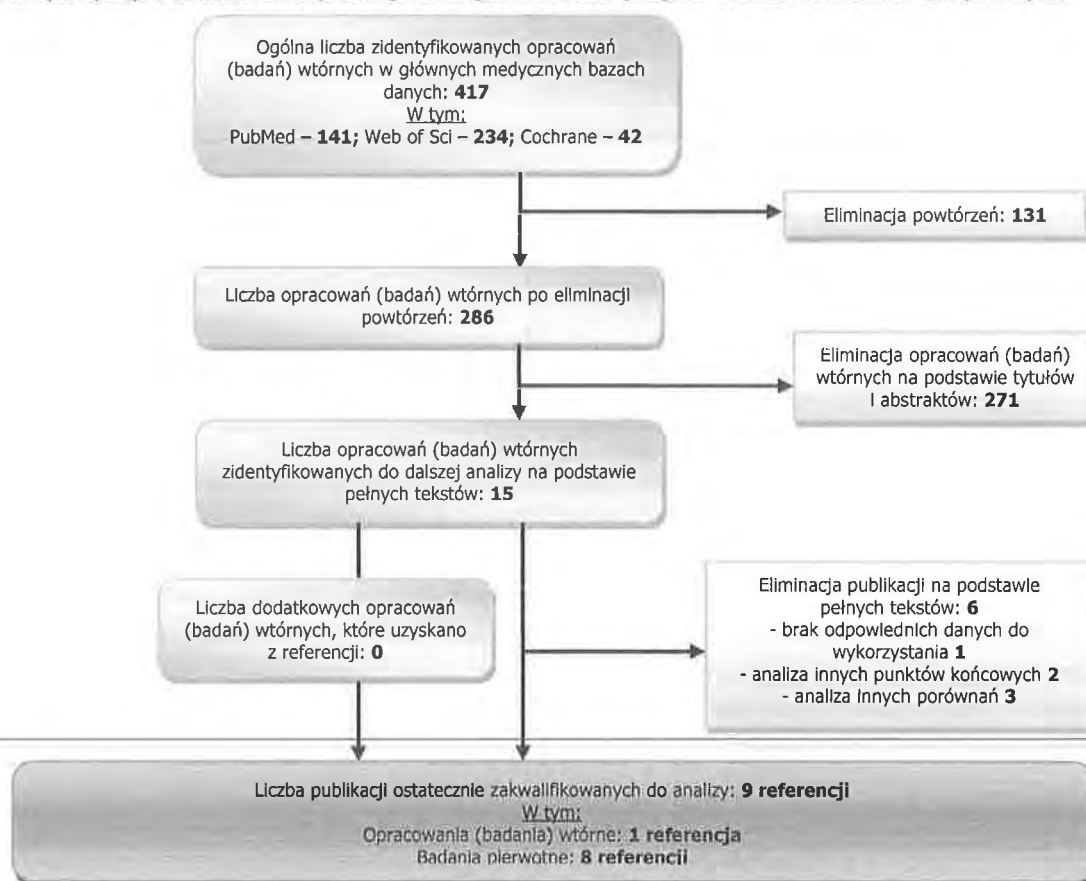
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 5 pierwotnych badań klinicznych:

- 1 badanie kliniczne bez grupy kontrolnej dotyczące oceny efektywności klinicznej produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina [1]-[2],
- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej względem amlodypiny w monoterapii [3],

- 1 publikacja przedstawiająca wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych dotyczących biorównoważności indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu i indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu [4],
- 2 badania o niższej wiarygodności (były to badania randomizowane, jednak ze względu na porównanie indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej z preparatami, które nie zostały wybrane na komparatory, w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej) [5]-[8], [9].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych z zastosowaniem produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym



Schemat 3. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktów leczniczych złożonych w porównaniu do produktów leczniczych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

się referencje. Zidentyfikowano 9 publikacji: 1 przegląd systematyczny [13] i 8 badań [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21].

15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazanym w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w porównaniu do wybranego komparatora – indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) oraz publikacje dotyczące zastosowania indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których indapamid i amlodypinę podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - w połączeniu z innymi lekami,
 - jako monoterapię,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, z wyjątkiem badań dotyczących biorównoważności indapamidu o natychmiastowym i zmodyfikowanym uwalnianiu,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W analizie klinicznej uwzględniono również zidentyfikowane publikacje dotyczące porównania produktów leczniczych złożonych z produktami leczniczymi stosowanymi w oddzielnych preparatach (zawierające 2 składniki) w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

15.2. Tabela zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

15.3. Charakterystyka Produktu Leczniczego



Tabela 29. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Brak odpowiednich danych do wykorzystania	[22] Kumagal i wsp. 2013
Analiza Innych punktów końcowych	[23] Ulusoy i wsp. 2012, [27] Barron i wsp. 2008
Nieodpowiadające założeniom analizy porównania leków	[24] Pareek i wsp. 2010, [25] Malesker i wsp. 2010, [26] Jackson i wsp. 2008

15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Tertens-AM[®] (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez [redacted] [31].

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

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

Tabela 30. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie o akronimie EFFICIENT [1]-[2] [1] Jadhav i wsp. 2014, [2] Badanie CTRI/2010/091/000114	Badanie kliniczne IV fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej, prospektywne, wieloośrodkowe (8 ośrodków klinicznych w Indiach), typu IVB [^] . Czas trwania badania: kwiecień 2010 – sierpień 2010. Sponsor: Serdia Pharmaceuticals (India) Pvt. Ltd. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali Grade: niska.	<p>Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym o nasileniu 2.-3. stopnia.</p> <p><u>Liczoność grup</u></p> <p>Grupa badana: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w skojarzeniu z amlodypiną N=196.</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę i amlodypina w dawce 5 mg/dobę.</p> <p>Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 45 dni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 45 dni (do zakończenia badania 11 października 2010 roku).</p>	<p>Łącznie: 18/196 (9%) osób.</p>	<p>- średnia zmiana ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych</p> <p>[główny punkt końcowy badania],</p> <p>- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mm Hg),</p> <p>- ocena profilu bezpieczeństwa poszczególnych schematów leczenia [dodatkowe punkty końcowe badania].</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą monoterapii z zastosowaniem antagonisty kanałów wapniowych ($\geq 140/90$ mm Hg) lub z nowo zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym w stopniu 2. (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi 160-179 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi 100-109 mm Hg) lub 3. nasilenia (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 100 mm Hg),</p> <p>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- w wywiadzie niedwuznaczność na indapamid lub amlodypinę lub przeciwwskazania do stosowania tiazydopodobnych diuretyków lub antagonistów kanałów wapniowych,</p> <p>- przebyte zawału mięśnia sercowego lub zdarzenia mózgowo-naczyniowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania,</p> <p>- w wywiadzie niewydolność serca,</p> <p>- niekontrolowana arytmia,</p> <p>- niekontrolowana cukrzyca,</p> <p>- poważne zaburzenia czynności nerek (tempo filtracji kłębuszkowej <30 mL/min),</p> <p>- ciężkie schorzenia wątroby,</p> <p>- ciąża lub laktacja,</p> <p>- stan medyczny pacjenta, który w opinii badacza mógłby wpłynąć na uzyskane wyniki leczenia lub zagrozić bezpieczeństwu pacjenta,</p>

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						- udział w podobnym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania.

Tabela 31. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu i amlodypiny w porównaniu do amlodypiny.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>[3] Antonopoulos i wsp. 2008</p>	<p>Randomizowane badanie kliniczne, otwarte, grupy równoległe, jednoosobkowe (1 ośrodek kliniczny w Grecji), typu IIa[^], brak jakiego typu (<i>superiority/ non-inferiority</i>).</p> <p>Czas trwania badania: październik 2003 – grudzień 2004. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: średnia.</p>	<p>Pacjenci z niepowikłanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Leczebność grup</p> <p>Grupa badana: amlodypina w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu N=21, Grupa kontrolna: amlodypina N=22, Grupa kontrolna: eprosartan N=20, Grupa kontrolna: imidapril w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu N=23.</p> <p>Schemat leczenia</p> <p>Grupa badana: amlodypina w dawce 5 mg/dobę i indapamid o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę przez pierwsze 4 tygodnie, następnie dawkę amlodypiny zwiększono do 10 mg/dobę, dawka indapamidu pozostała niezmienną (2,5 mg/dobę). Grupa kontrolna: amlodypina w dawce 5</p>	<p>Faza wstępna: 15 dni fazy wyplukania. Okres leczenia: 8 tygodni. Okres obserwacji: 8 tygodni.</p> <p>Łącznie: 0 osób.</p>	<p>Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania</p>	<p>- ocena względnej skuteczności poszczególnych schematów leczenia [główny punkt końcowy badania] na podstawie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako: skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <90 mm Hg i/lub wzrost rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >10 mm Hg i/lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 65-85 lat, - pacjenci z niepowikłanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, zdefiniowanym jako: rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej >95 mm Hg i <114 mm Hg i/lub skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej >160 mm Hg i <210 mm Hg, - dodatkowo pacjenci włączeni do badania zostali poinstruowani, aby przestrzegać odpowiedniej diety oraz trybu życia: regularnych ćwiczeń fizycznych, redukcji masy ciała, ograniczenia spożycia sodu, unikania spożycia alkoholu, - pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - wtórne r nadciśnienie tętnicze, w tym nadciśnienie naczyniowo-nerkowe lub powikłane nadciśnienie tętnicze związane z chorobą wieńcową, z zastoinową niewydolnością serca (klasa II-IV według kryteriów <i>New York Heart Association</i>) lub retinopatia IV stopnia, - w wywiadzie arytmia komorowa,</p>

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>mg/dobę, zwiększonej do 10 mg/dobę po pierwszych 4 tygodniach leczenia. Grupa kontrolna: eprosartan w dawce 600 mg/dobę, zwiększonej do 1200 mg/dobę (w 2 podzielonych dawkach). Grupa kontrolna: imidapril w dawce 10 mg/dobę i indapamid o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę przez pierwsze 4 tygodnie, następnie dawkę imidaprilu zwiększono do 10 mg/dobę, dawka indapamidu pozostała niezmienną (2,5 mg/dobę). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji pacjentów włączonych do badania.</p>			<p>leżącej >20 mm Hg, - ocena profilu bezpieczeństwa poszczególnych schematów leczenia [dodatkowy punkt końcowy badania].</p>	<p>- znaczące wydłużenie odcinka QT w badaniu EKG, - niewydolność nerek (poziom kreatyniny >16,9 mg/L), - schorzenia wątroby (poziom ALT lub AST przekraczający 3-krotnie górną granicę normy), - cukrzyca (typu 1 lub 2) wymagająca zastosowania insuliny lub leków przeciwcukrzycowych, - otyłość (wskaźnik masy ciała BMI>30 kg/m²), - hipercholesterolemia, - jakakolwiek inna ciężka choroba, która mogłaby wpłynąć na wyniki pacjentów uczestniczących w badaniu, - wyjściowy poziom potasu, kreatyniny, kwasu moczowego, całkowitego cholesterolu i enzymów wątrobowych w normie, - pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem leków podawanych w czasie badania, - nie stosowanie leków przeciw nadciśnieniu tętnicznemu w czasie trwania badania, - zaprzestanie stosowania dotychczas przyjmowanych leków przy rejestracji do badania przed 15-dniową fazą wykłukania.</p>

^ 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.

15.4. Charakterystyki badań klinicznych związanych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach

Tabela 32. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dotyczących biorównoważności indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[4] Schiavi i wsp. 2000	<p>Badanie 1: randomizowane badanie kliniczne, otwarte, grupy naprzemiennie, jednoośrodkowe (1 ośrodek w Wielkiej Brytanii), typu IIA⁺, brak jakiego typu (<i>superiority/ non-inferiority</i>).</p> <p>Badanie 2: randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zamaskowane, grupy naprzemiennie, jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Wielkiej Brytanii), typu IIA⁺, brak jakiego typu (<i>superiority/ non-inferiority</i>).</p> <p>Czas trwania badań: brak danych. Sponsor: brak danych. Badania opublikowane. Ocena w skali Jadad: badanie 1: 2/5, badanie 2: 3/5. Ocena w skali Grade: badanie 1: średnia, badanie 2: wysoka.</p>	<p>Zdrowi ochotnicy. Liczebność grup</p> <p>Badanie 1 N=12 (układ naprzemienny): Grupa badana: indapamid o natychmiastowym uwalnianiu podawany na czczo N=12. Grupa kontrolna: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu podawany na czczo N=12. Grupa kontrolna: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu podawany po śniadaniu N=12. Badanie 2 N=12 (układ naprzemienny): Grupa badana: indapamid o natychmiastowym uwalnianiu N=12. Grupa kontrolna: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu N=12. <u>Schemat leczenia</u></p> <p>Badanie 1: Grupa badana: indapamid o natychmiastowym uwalnianiu w pojedynczej dawce 2,5 mg/dobę podawany na czczo. Grupa kontrolna: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w pojedynczej dawce 1,5 mg/dobę, podawany na czczo. Grupa kontrolna: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w pojedynczej dawce 1,5 mg/dobę, podawany po śniadaniu. Badanie 2: Grupa badana: indapamid o</p>	<p>Badanie 1: <u>Okres leczenia:</u> 3 dawki (1 dawka indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu na czczo, 1 dawka indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu na czczo, 1 dawka indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu na czczo, 1 dawka indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu po śniadaniu, między dawkami 1 tydzień fazy wyplukania). <u>Okres obserwacji:</u> 120 godzin po przyjęciu każdej z dawek (3 tygodnie trwało całe badanie).</p> <p>Badanie 2: <u>Okres leczenia:</u> 2 tygodnie (dwa 7-dniowe okresy; przedziałowe 2-tygodniową fazą wyplukania). <u>Okres obserwacji:</u> 96 godzin po przyjęciu ostatniej</p>	<p>Łącznie: 0 osób.</p>	<p>- porównanie właściwości farmakokinetycznych indapamid o natychmiastowym uwalnianiu z indapamidem o zmodyfikowanym uwalnianiu, - ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>- zdrowi ochotnicy (brak klinicznych lub biochemicznych nieprawidłowości wskazujących na: niewydolność nerek lub wątroby, hematologiczna lub inna przewlekła lub ostra choroba, uzależnienie od alkoholu i/lub narkotyków), - wiek 18-37 lat, - masa ciała w zakresie $\pm 20\%$ prawidłowej masy ciała, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria włączenia:</u> - brak.</p>

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2,5 mg/dobę.</p> <p>Grupa kontrolna: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne oceniano w populacji pacjentów włączonych do badania.</p>	<p>dawki (ponad 5 tygodni trwają całe badanie).</p>			

^ 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.

Tabela 33. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>Badanie o akronimie NESTOR [5]-[8]</p> <p>[5] Marre i wsp. 2003,</p> <p>[6] Marre i wsp. 2004,</p> <p>[7] Puig i wsp. 2007,</p> <p>[8] Hanon i wsp. 2013 (doniesienie konferencyjne)</p>	<p>Randomizowane badanie kliniczne, fazy III, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, wieloośrodkowe (231 ośrodków klinicznych w 18 krajach), typu IIA[^], typu <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Czas trwania badania: kwiecień 1997 – styczeń 2000.</p> <p>Sponsor: Institut de</p>	<p>Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + placebo N=284 (1 pacjenta nie poddano leczeniu), N=140 pacjentów kontynuowało leczenie indapamidem o zmodyfikowanym uwalnianiu, a N=143 pacjentów stosowało indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w skojarzeniu z leceniem dodatkowym (z amlodypiną n=112, z atenololem n=8, z amlodypiną i</p>	<p>Faza wstępna: 4-6 tygodni fazy przyjmowania placebo.</p> <p>Okres leczenia: 52 tygodnie.</p> <p>Okres obserwacji: 52 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + placebo n=46/283 (16,3%*).</p> <p>Grupa kontrolna: enalapril n=31/286 (10,8%*).</p> <p>łącznie: 77/569 (13,5%*) osób.</p>	<p>ocena skuteczności poszczególnych leków w terapii mikroalbuminurii [Główny punkt końcowy badania]</p> <p>na podstawie wskaźnika kreatynina/albumina w moczu (ang. <i>Urine Albumin-to-Creatinine Ratio</i>; UCAR), tempa wydzielenia albumin (ang. <i>Albumin Excretion Rate</i>; AER) i klirensu frakcji albumin (obliczany</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 35-80 lat, - pacjenci leczeni w ramach opieki szpitalnej i ambulatoryjnej, - pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 według kryteriów WHO, kontrolowaną za pomocą odpowiedniej diety, bez dodatkowego leczenia lub z zastosowaniem 1 lub więcej leków przeciwcukrzycowych, niezmiennych przez ostatnie 3 miesiące przed włączeniem do badania, - leczone lub nieleczone pierwotne nadciśnienie tętnicze, zdefiniowane jako rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej wynoszące ≥ 90 mm Hg i <110 mm Hg oraz skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>Recherches Internationales Sevier. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>atenolołem n=23).</p> <p>Grupa kontrolna: enalapril N=286, N=124 pacjentów kontynuowało leczenie enalapriem, a N=143 pacjentów stosowało enalapril w skojarzeniu z leceniem dodatkowym (z amlodypiną n=121, z atenolołem n=7, z amlodypiną i atenolołem n=34).</p> <p>Schemat leczenia</p> <p>Grupa badana: Indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę.</p> <p>Grupa kontrolna: enalapril w dawce 10 mg/dobę.</p> <p>Od 6. tygodnia leczenia stosowano dodatkowe leki przeciw nadciśnieniu, bez zamaskowania, jeśli pacjenci nie uzyskali do tego czasu wymaganego ciśnienia tętniczego krwi: skurczowego ≤ 140 mm Hg i rozkurczowego ≤ 85 mm Hg.</p> <p>Amlodypinę podawano najpierw w dawce 5 mg/dobę przez pierwsze 6 tygodni, następnie dawkę amlodypiny zwiększono do 10 mg/dobę w ciągu kolejnych 6 tygodni, podczas kolejnych 6 tygodni pacjenci otrzymywali amlodypinę w dawce 10 mg/dobę i atenoliol w dawce 50 mg/dobę, po kolejnych 6 tygodniach zwiększono dawki leków do dawek maksymalnych: amlodypina w dawce 10 mg/dobę i atenoliol w dawce 100 mg/dobę.</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania,</p>				<p>jako: stężenie albumin w moczu x stężenie kreatyniny w osoczu / stężenie kreatyniny w moczu x stężenie albumin w osoczu),</p> <p>- ocena skuteczności poszczególnych leków w terapii nadciśnienia tętniczego krwi na podstawie zmian względem wartości wstępnych: skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej oraz średniego ciśnienia tętniczego krwi (ang. <i>Mean Arterial Pressure; MAP</i>) obliczanego jako 1/3 skurczowego ciśnienia tętniczego + 2/3 rozkurczowego ciśnienia tętniczego,</p> <p>- ocena profilu bezpieczeństwa poszczególnych leków [dodatkowy punkt końcowy badania].</p>	<p>pozycji leżącej wynoszące ≥ 140 mm Hg i < 180 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej wynoszące < 90 mm Hg oraz skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej wynoszące ≥ 160 mm Hg (izolowane nadciśnienie tętnicze),</p> <p>- mikroalbuminuria potwierdzona w badaniach laboratoryjnych w okresie 1 roku przed włączeniem do badania, w okresie fazy wstępnej przyjmowania placebo</p> <p>ug/min w co najmniej 2 spośród 3 próbek moczu oddanych wkrótce po wstępnej wizycie kontrolnej, przy braku zakażenia dróg moczowych, wcześniejszych intensywnych ćwiczeń fizycznych, menstruacji, leukocyturii lub hematurii,</p> <p>- brak znaczących zmian w masie ciała w okresie ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania,</p> <p>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>- pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 lub typu 2 leczonych insuliną,</p> <p>- słabo kontrolowana cukrzyca, znaczące modyfikacje sposobu leczenia przeciwcukrzycowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub wprowadzenie nowego leku przeciwcukrzycowego,</p> <p>- nefropatia niezwiązana z cukrzycą i nadciśnieniem tętnicznym,</p> <p>- ciężkie nadciśnienie tętnicze: rozkurczowe ≥ 110 mm Hg i/lub skurczowe ≥ 180 mm Hg,</p> <p>- wtórne nadciśnienie tętnicze, w tym nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, przewlekła niewydolność nerek, odmiedniczkowe zapalenie nerek, nadciśnienie związane z układem endokrynnym,</p> <p>- powiklane nadciśnienie tętnicze: stopień III-IV retinopatii nadciśnieniowej, wykrytej w badaniu wzernikowania dna oka w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania, objawowa choroba wieńcowa</p>

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>których poddano leczeniu. Brak definicji populacji bezpieczeństwa.</p>				<p>poмимо stosowania odpowiedniego leczenia, udar mózgu lub zawrót głowy sercowego w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie z zastosowaniem diuretyków lub inhibitorów konwertazy angiotensyny, - nadciśnienie tętnicze leczone z zastosowaniem więcej niż 2 leków przeciw nadciśnieniu, - choroba lub stan medyczny, które mogłyby wpłynąć na udział pacjenta w badaniu, w tym: choroby serca, zaburzenia rytmu serca, pacjenci z jedną nerką, przewlekła lub ostra niewydolność nerek, schorzenia wątroby, przewlekłe zapalenie trzustki, - w wywiadzie występowanie działań niepożądanych, alergii lub przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny, sulfonamidów, blokerów kanałów wapniowych lub β-blokerów, - stosowanie leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu, w tym diuretyków lub innych leków, które mogłyby wpłynąć na przebieg leczenia lub wejść w interakcje ze stosowanymi w trakcie badania lekami, takich jak: metformina (zaburzenia poziomu kreatyniny: $>135 \mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i $>110 \mu\text{mol/l}$ u kobiet), lit, neuroleptyki, trójpierścieniowe przeciwdepresanty, leki przeciw arytmii, glikozydy nasercowe, przeciwłeczenie (trwające ponad 15 dni) leczenie z zastosowaniem: leków przeczyszczających, kortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, wysokich dawek salicylanów lub tetrazolamidu, - kobiety w ciąży lub karmiące lub kobiety w wieku reprodukcyjnym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji, - wskaźnik masy ciała BMI $>40 \text{ kg/m}^2$, - uzależnienie od alkoholu lub narkotyków lub inne przeschody, które mogłyby wpłynąć na stosowanie się do zaleceń leczenia lub odbywania wizyt kontrolnych,

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[9] Iskenderov i wsp. 2011	Randomizowane badanie kliniczne, otwarte, grupy równoległe, jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Rosji), typu IIa [^] , brak jakiego typu (<i>superiority/ non-inferiority</i>).	Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w stopniu II nasilenia i z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory serca. <u>Leczebność grup</u> Grupa badana: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w skojarzeniu z amlodypiną N=42. Grupa kontrolna: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w skojarzeniu z werapamillem o zmodyfikowanym uwalnianiu N=47. <u>Schemat leczenia</u>	<u>Faza wstępna:</u> 5-7 dni fazy wyplukania. <u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.	Brak danych.	- ocena skuteczności poszczególnych schematów leczenia na podstawie: krążenia, ciśnienia tętniczego krwi i zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory serca, - ocena profilu bezpieczeństwa.	- udział w innym badaniu klinicznym w ciągu miesiąca przed włączeniem do obecnego badania. <u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w stopniu II nasilenia, - wiek 43-67 lat, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przewlekła niewydolność serca klasy III-IV w klasyfikacji wydolności czynnościowej, - ułar mózgu, - blok serca przedsionkowo-komorowy, - niestabilna dławica piersiowa, - rzekome nadciśnienie tętnicze, - ciąża, - zaprzestanie stosowania leków przeciw nadciśnieniu tętnicznemu 5-7 dni przed rozpoczęciem leczenia.
	Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane: Ocena w skali Jadad: 1/5. Ocena w skali Grade: średnia.	Grupa badana: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 10 mg/dobę. Grupa kontrolna: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę w skojarzeniu z werapamillem o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 240 mg/dobę. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji pacjentów włączonych do badania.				

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Tabela 34. Charakterystyka populacji włączonej do badania klinicznego dotyczącego zastosowania produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina.

Cecha		Badanie o akronimie EFFICIENT [1]-[2] Grupa badana (indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina) N=196
Wiek (lata) – średnia (SD)		52,3 (11,4)
Płeć – n (%)	Mężczyźni Kobiety	97* (49)* 99 (51)
Pacjenci palący tytoń – n (%)		11 (6)
Wskaźnik masy ciała (BMI, kg/m) – średnia (SD)		26,1 (4,6)
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (mm Hg) – średnia (SD)		160,2 (15,1)
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (mm Hg) – średnia (SD)		97,9 (6,8)
Choroba wieńcowa – n (%)		5 (3)
Stosunek cholesterolu całkowitego do frakcji HDL – średnia (SD)		4,2 (0,82)
Przerost lewej komory serca – n (%)		3 (2)
Cukrzyca – N (%)		31 (16)
Nadciśnienie tętnicze – n (%)	1. stopnia 2. stopnia 3. stopnia	69 (35) 115 (59) 12 (6)
Monoterapia z zastosowaniem antagonisty kanałów wapniowych – n (%)		88 (45)
Nieleczeni – n (%)		108 (55)
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mg/dL) – średnia (SD)		100,8 (27,2)
Stężenie cholesterolu całkowitego (mg/dL) – średnia (SD)		180,5 (32,0)
Stężenie frakcji LDL cholesterolu (mg/dL) – średnia (SD)		105,9 (32,3)
Stężenie frakcji HDL cholesterolu (mg/dL) – średnia (SD)		43,7 (12,1)

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach

Cecha	Badanie o akronimie EFFICIENT [1]-[2]			
	Grupa badana (indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina) N=196			
Stężenie trójglicerydów (mg/dL) – średnia (SD)	133,3 (61,3)			
Stężenie sodu w osoczu (mEq/L) – średnia (SD)	139,6 (10,2)			
Stężenie potasu w osoczu (mEq/L) – średnia (SD)	4,2 (0,5)			
Stężenie kreatyniny w osoczu (mg/dL) – średnia (SD)	0,9 (0,2)			
Oszacowane tempo filtracji kłębuszkowej (ml/min) – średnia (SD)	87,8 (30,6)			

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 35. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu i amlodypiny w porównaniu do amlodypiny.

Cecha	Badanie Antonopoulos i wsp. 2008 [3]			
	Grupa badana (amlodypina + indapamid o natychmiastowym uwalnianiu) N=21	Grupa kontrolna (amlodypina) N=22	Grupa kontrolna (eprosartan) N=20	Grupa kontrolna (imidarpril + indapamid o natychmiastowym uwalnianiu) N=23
Wiek (lata) – średnia	72,7	73,7	72,2	71,5
Wskaźnik BMI (kg/m ²) – średnia (SD)	27,6 (1,82)	27,773 (1,31)	27,550 (2,11)	27,7 (2,0)
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (mm Hg) – średnia	162,67	162,86	164,00	164,04
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (mm Hg) – średnia	93,71	93,68	93,85	94,217
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Tabela 36. Charakterystyka populacji włączonej do badań klinicznych dotyczących biorównoważności indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i indapamidu o natychmiastowym uwalnianiu.

Cecha	Badanie Schiavi i wsp. 2000 [4]	
	Badanie 1 (indapamid o natychmiastowym lub o zmodyfikowanym uwalnianiu) N=12	Badanie 2 (indapamid o natychmiastowym lub o zmodyfikowanym uwalnianiu) N=12
Wiek (lata) – średnia (SD; zakres)	25,8 (7,2; 18-37)	23,5 (4,7; 18-33)
Płeć (mężczyźni) – n (%)*	12 (100)	12 (100)
Rasa (biała) – n (%)*	12 (100)	12 (100)
Masa ciała (kg) – średnia (SD)	75,0 (9,0)	72,7 (10,8)
Wzrost (cm) – średnia (SD)	176,4 (6,5)	178,8 (10,8)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 37. Charakterystyka populacji włączonej do badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny.

Cecha	Badanie o akronimie NESTOR [5]-[8]	
	Grupa badana (indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + placebo) N=283	Grupa kontrolna (enalapril + placebo) N=286
Wiek (lata) – średnia (SD)	60,8 (9,9)	59,2 (9,9)
Płeć – n* (%)		
Kobiety	96 (34)	106 (37)
Mężczyźni	187 (66)	180 (63)
Rasa – n* (%)		
Biała	241 (85)	246 (86)
Czarna	11 (4)	14 (5)
Azjatycka	8 (3)	6 (2)
Inna	23 (8)	20 (7)
Wskaźnik BMI (kg/m ²) – średnia (SD)	29,3 (4,0)	29,8 (4,2)
Palenie tytoniu – n* (%)		
Palący	37 (13)	43 (15)
Wcześniej palący	68 (24)	63 (22)
Niepalący	178 (63)	180 (63)
Czas trwania cukrzycy (miesiące) – średnia (SD)	100,0 (81,5)	97,6 (81,5)
Cukrzyca zdiagnozowana u innych członków rodziny – n* (%)	119 (42)	140 (49)

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach

Cecha	Badanie o akronimie NESTOR [5]-[8]	
	Grupa badana (indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + placebo) N=283	Grupa kontrolna (enalapril + placebo) N=286
Doustny lek przeciwcukrzycowy – n* (%)	0 1 ≥2	37 (13) 139 (49) 107 (38)
Glikowana hemoglobina – n* (%)	7,49 (2,00)	7,71 (1,90)
Czas trwania nadciśnienia tętniczego (miesiące) – średnia (SD)	107,4 (93,2)	92,7 (83,2)
Nadciśnienie tętnicze zdiagnozowane u innych członków rodziny – n* (%)	107 (38)	117 (41)
Wcześniej leczone nadciśnienie tętnicze – n* (%)	221 (78)	209 (73)
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	
Cecha	Badanie Iskenderov i wsp. 2011 [9]	
	Grupa badana (indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina) N=42	Grupa kontrolna (indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + weraamil) N=47
Wiek (lata) – średnia (SD; zakres)	54,7 (4,6; 43-67)	
Płeć – n (%)	Kobiety Mężczyźni	37 (41,6) 52 (58,4)
Przerost lewej komory serca – n* (%)	42 (47,2)	
Cukrzyca typu 2 – n* (%)	20 (22,5)	
Stabilna dławica piersiowa klasy I-II w klasyfikacji wydolności czynnościowej – n* (%)	21 (23,6)	
Wskaźnik BMI (>25 kg/m ²) – n* (%)	28 (31,5)	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania kliniczne o niższej wiarygodności [5]-[8], [9] dotyczące zastosowania indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w analizowanym wskazaniu. Uwzględnione badania są badaniami randomizowanymi, jednak ze względu na porównanie indapamidu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej z preparatami, które nie zostały wybrane na komparatory, w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 7 niniejszego opracowania.

Tabela 38. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności.

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Badanie o akronimie NESTOR [5] Marre i wsp. 2003, [6] Marre i wsp. 2004, [7] Puig i wsp. 2007, [8] Hanon i wsp. 2013 (doniesienie konferencyjne)</p>	<p>Grupa badana: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę + placebo N=284 (1 pacjenta nie poddano leczeniu), N=140 pacjentów kontynuowało leczenie indapamidem o zmodyfikowanym uwalnianiu, a N=143 pacjentów stosowało indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w skojarzeniu z leczeniem dodatkowym (z amlodypiną n=112, z atenololem n=8, z amlodypiną i atenololem n=23). Leczenie dodatkowe wprowadzono od 6. tygodnia trwania badania. Okres obserwacji 1 rok.</p> <p>Rezygnacje z udziału w badaniu: łącznie 46/283 (16,3%*), pacjenci kontynuujący leczenie indapamidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w monoterapii 23/140 (16,4%*), pacjenci kontynuujący leczenie indapamidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w skojarzeniu z dodatkowym leczeniem 13/143 (9,1%*) [6].</p> <p>W publikacji [8] przedstawiono wyniki dotyczące efektywności klinicznej: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę (n=135) lub w dawce 10 mg/dobę (n=62).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Wartości wstępne [średnia ± SD; mm Hg]: skurczowe ciśnienie tętnicze: 164,1 ± 10,1; rozkurczowe ciśnienie tętnicze: 95,0 ± 7,3.</p> <p>Odpowiedź na leczenie indapamidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5 mg/dobę (n=135) [średnia ± SD; mm Hg]: skurczowe ciśnienie tętnicze: 143,9 ± 12,6; rozkurczowe ciśnienie tętnicze: 84,9 ± 8,7.</p> <p>redukcja ciśnienia tętniczego względem wartości wstępnych: skurczowego: -20,1 [-22,3; -17,9] i rozkurczowego: -10,1 [-11,7; -8,5], p<0,001^,</p> <p>redukcja ciśnienia tętniczego względem wartości uzyskanych w czasie monoterapii: skurczowego: -10,0 [-7,5; -4,5] i rozkurczowego: -6,0 [-12,2; -7,8], p<0,001^, liczba i odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie: 89* (66%).</p> <p>Odpowiedź na leczenie indapamidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 10 mg/dobę (n=62) [średnia ± SD; mm Hg]: skurczowe ciśnienie tętnicze: 138,3 ± 12,9; rozkurczowe ciśnienie tętnicze: 82,3 ± 7,8.</p> <p>redukcja ciśnienia tętniczego względem wartości wstępnych: skurczowego: -26,1 [-29,6; -22,6] i rozkurczowego: -12,5 [-15,0; -10,1], p<0,001^,</p> <p>redukcja ciśnienia tętniczego względem wartości uzyskanych w czasie monoterapii: skurczowego: -12,4 [-15,4; -9,3] i rozkurczowego: -7,9 [-9,8; -5,9], p<0,001^, liczba i odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie: 53* (86%).</p>

15.5. Analiza wyników i wniosków badań o niższej wiarygodności

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów, tylko 5 chorych zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu występowania działań niepożądanych. Najczęściej występujące działania niepożądane odpowiadały działaniom niepożądanych zgłaszanym w trakcie terapii indapamidem o zmodyfikowanym uwalnianiu i amlodypiną.</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki analizy potwierdzają skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję terapii skojarzonej z zastosowaniem indapamidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 5/10 mg/dobę w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią.</p> <p>Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w stopniu II nasilenia.</p> <p>Grupa badana: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 1,5 mg/dobę w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 10 mg/dobę N=42. Okres obserwacji 24 tygodnie.</p>
<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Wartości wskaźników: wyrzutu (ang. <i>Stroke Index</i>, SI), sercowego (ang. <i>Cardiac Index</i>, CI) i frakcji wyrzutu (ang. <i>Ejection Fraction</i>, EF) wzrosły istotnie statystycznie o: 16,5%, 15,5% i 12,4%, p<0,05.</p>	<p>Wartości całkowitego oporu naczyniowego (ang. <i>Total Peripheral Vascular Resistance</i>, TPVR) spadły istotnie statystycznie o średnio 21,1%, p<0,001.</p> <p>Wartości objętości końcowo-rozkurczowej (ang. <i>End Diastolic Volume</i>, EDV) spadły istotnie statystycznie o średnio 12,9%, p<0,05.</p> <p>Wartości objętości końcowo-skurczowej (ang. <i>End Systolic Volume</i>, ESV) spadły istotnie statystycznie o średnio 9,1%, p<0,05.</p> <p>Wskaźnik masy lewej komory mięśnia sercowego (ang. <i>Left Ventricular Myocardial Mass Index</i>, IVMIV) spadł istotnie statystycznie z 173,2 ± 5,7 do 152,7 ± 5,4 g/m², p<0,05.</p> <p>Zmiany w wynikach badania EKG w subpopulacji pacjentów z typem 1 z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory serca (ang. <i>Left Ventricular Diastolic Dysfunction</i>, LVDD), wartości wstępne/ po leczeniu [średnia ± SE] – MD [95% CI]* N=24:</p> <p>tętno [bpm]: wartości wstępne: 73,2 ± 3,1, po leczeniu: 71,5 ± 2,6, 1,7 [-6,23; 9,63], p<0,05**^,</p> <p>objętość końcowo-rozkurczowa (ang. <i>End Diastolic Volume</i>, EDV) [ml]: wartości wstępne: 138,0 ± 3,5, po leczeniu: 141,4 ± 3,8, -3,4 [-13,53; 6,73], p>0,05**^,</p> <p>objętość końcowo-skurczowa (ang. <i>End Systolic Volume</i>, ESV) [ml]: wartości wstępne: 51,4 ± 2,0, po leczeniu: 54,7 ± 1,9, -3,3 [-8,71; 2,11], p>0,05**^,</p> <p>frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>, LVEF) [%]: wartości wstępne: 62,4 ± 1,9, po leczeniu: 60,6 ± 1,8, 1,8 [-3,33; 6,93], p>0,05**^,</p> <p>lewy przedsionek [mm]: wartości wstępne: 38,0 ± 1,4, po leczeniu: 37,5 ± 1,2, 0,5 [-3,11; 4,11], p>0,05**^,</p> <p>fala E [cm/s]: wartości wstępne: 83,4 ± 2,5, po leczeniu: 95,9 ± 2,4, -12,5 [-19,29; -5,71], p<0,05**^,</p> <p>fala A [cm/s]: wartości wstępne: 101,5 ± 3,0, po leczeniu: 88,0 ± 2,5, 13,5 [5,84; 21,16], p<0,05**^,</p> <p>wskaźnik E/A [%]: wartości wstępne: 80,5 ± 3,2, po leczeniu: 111,5 ± 3,6, -31,0 [-40,44; -21,56], p<0,05**^, p>0,05**^,</p> <p>czas rozkurczu izowolumetrycznego (ang. <i>Isovolumetric Relaxation Time</i>, IVRT) [ms]: wartości wstępne: 124,1 ± 3,6, po leczeniu: 98,5 ± 3,2, 25,6 [16,16; 35,04], p<0,05**^,</p> <p>czas deceleracji wczesnego napełnienia rozkurczowego lewej komory [ms]: wartości wstępne: 250,6 ± 7,7, po leczeniu: 228,0 ± 7,1, 22,6 [2,07; 43,13], p<0,05**^.</p> <p>Zmiany w wynikach badania EKG w subpopulacji pacjentów z typem pseudonormalnym i restrykcyjnym zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory serca (ang. <i>Left Ventricular Diastolic Dysfunction</i>, LVDD), wartości wstępne/ po leczeniu [średnia ± SE] – MD [95% CI]* N=18:</p> <p>tętno [bpm]: wartości wstępne: 78,5 ± 3,1, po leczeniu: 74,4 ± 2,9, 4,1 [-4,14; 12,34], p>0,05**^,</p> <p>objętość końcowo-rozkurczowa (ang. <i>End Diastolic Volume</i>, EDV) [ml]: wartości wstępne: 159,4 ± 4,2, po leczeniu: 142,0 ± 3,8, 17,4 [6,41; 28,39], p<0,05**^,</p> <p>objętość końcowo-skurczowa (ang. <i>End Systolic Volume</i>, ESV) [ml]: wartości wstępne: 81,3 ± 2,5, po leczeniu: 59,1 ± 1,7, 22,2 [16,33; 28,07], p<0,05**^, p<0,01**^,</p> <p>frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>, LVEF) [%]: wartości wstępne: 52,4 ± 1,9, po leczeniu: 58,7 ± 2,1, -6,3 [-11,79; -0,81], p<0,05**^,</p> <p>lewy przedsionek [mm]: wartości wstępne: 43,9 ± 1,5, po leczeniu: 38,2 ± 1,3, 5,7 [1,85; 9,55], p<0,05**^,</p> <p>fala E [cm/s]: wartości wstępne: 109,4 ± 3,5, po leczeniu: 90,5 ± 2,3, wartości spadły średnio o 17,3%, 18,9 [10,77; 27,03], p<0,05**^, p<0,01**^,</p> <p>fala A [cm/s]: wartości wstępne: 65,9 ± 2,1, po leczeniu: 77,9 ± 2,2, wartości wzrosły średnio o 18,2%, -12,0 [-17,9; -6,10], p<0,05**^, p<0,01**^,</p> <p>wskaźnik E/A [%]: wartości wstępne: 162,6 ± 3,2, po leczeniu: 122,6 ± 4,1, wartości spadły średnio o 24,6%, 40,0 [29,91; 50,09], p<0,05**^, p<0,001**^,</p> <p>czas rozkurczu izowolumetrycznego (ang. <i>Isovolumetric Relaxation Time</i>, IVRT) [ms]: wartości wstępne: 85,1 ± 2,9 po leczeniu: 94,3 ± 3,1, wartości wzrosły średnio o 10,8%, -9,2 [-17,44; -0,96], p<0,05**^,</p> <p>czas deceleracji wczesnego napełnienia rozkurczowego lewej komory [ms]: wartości wstępne: 195,8 ± 6,4, po leczeniu: 217,5 ± 7,5, wartości wzrosły średnio o 11,1%, -21,7 [-40,83; -2,57],</p>

[9] Iskenderov i wsp. 2011

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Referencja

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)

p<0,05*^.

Subpopulacja pacjentów z dobowym profilem ciśnienia tętniczego krwi typu *dipper* N=19, wartości średnie/ po leczeniu [średnia ± SE] – MD [95% CI]*:

Pomiary dobowe:

skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]: wartości średnie: 166,2 ± 4,8, po leczeniu: 134,6 ± 3,5, 31,6 [19,85; 43,35], **p<0,05***, **p<0,01^**,
 rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]: wartości średnie: 97,3 ± 3,2, po leczeniu: 84,4 ± 2,6, 12,9 [4,74; 21,06], **p<0,05***, **p<0,01^**,
 pole powierzchni pod krzywą fali tętna w czasie skurczu (ang. *Time Index Systolic Blood Pressure; TISBP*) [%]: wartości średnie: 26,0 ± 0,9, 69,4 [63,20; 75,60],
p<0,05*, **p<0,001^**,
 pole powierzchni pod krzywą fali tętna w czasie rozkurczu (ang. *Time Index Diastolic Blood Pressure; TIDBP*) [%]: wartości średnie: 95,7 ± 3,3, po leczeniu: 26,3 ± 0,8, 69,4 [62,68; 76,12],
p<0,05*, **p<0,001^**.

wielkość nocnego spadku skurczowego ciśnienia tętniczego [%]: wartości średnie: 14,1 ± 0,4, po leczeniu: 14,9 ± 0,5, -0,8 [-2,07; 0,47], **p>0,05*^**,
 wielkość nocnego spadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego [%]: wartości średnie: 14,3 ± 0,3, po leczeniu: 14,2 ± 0,4, 0,1 [-0,89; 1,09], **p>0,05*^**,
 tętno (dzień) [bpm]: wartości średnie: 75,4 ± 2,9, po leczeniu: 72,6 ± 2,7, 2,8 [-3,51; 9,11], **p>0,05*^**,
 tętno (noc) [bpm]: wartości średnie: 59,3 ± 1,7, po leczeniu: 56,0 ± 2,0, 3,3 [-1,89; 8,49], **p>0,05*^**,

wysokość porannego wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego [mm Hg]: wartości średnie: 42,3 ± 1,4, po leczeniu: 31,4 ± 1,2, 10,9 [7,25; 14,55], **p<0,05***, **p<0,01^**,
 wysokość porannego wzrostu rozkurczowego ciśnienia tętniczego [mm Hg]: wartości średnie: 16,2 ± 0,5, po leczeniu: 12,5 ± 0,4, 3,7 [2,43; 4,97], **p<0,05*^**.

Pomiary dzienne:

skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]: wartości średnie: 174,0 ± 5,5, po leczeniu: 140,2 ± 4,1, 33,8 [20,23; 47,37], **p<0,05***, **p<0,001^**,
 rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]: wartości średnie: 107,8 ± 3,4, po leczeniu: 90,7 ± 2,5, 17,1 [8,75; 25,45], **p<0,05***, **p<0,01^**,
 pole powierzchni pod krzywą fali tętna w czasie skurczu (ang. *Time Index Systolic Blood Pressure; TISBP*) [%]: wartości średnie: 98,5 ± 3,1, po leczeniu: 35,6 ± 1,2, 62,9 [56,32; 69,48],
p<0,05*, **p<0,001^**,

pole powierzchni pod krzywą fali tętna w czasie rozkurczu (ang. *Time Index Diastolic Blood Pressure; TIDBP*) [%]: wartości średnie: 98,0 ± 3,2, po leczeniu: 34,2 ± 1,3, 63,8 [56,97; 70,63],
p<0,05*, **p<0,001^**,
 zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego [mm Hg]: wartości średnie: 14,8 ± 0,5, po leczeniu: 13,3 ± 0,4, 1,5 [0,23; 2,77], **p<0,05*^**,
 zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego [mm Hg]: wartości średnie: 9,1 ± 0,4, po leczeniu: 8,0 ± 0,3, 1,1 [0,11; 2,09], **p<0,05*^**.

Pomiary nocne:

skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]: wartości średnie: 148,6 ± 4,4, po leczeniu: 120,6 ± 3,7, 28,0 [16,63; 39,37], **p<0,05***, **p<0,01^**,
 rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]: wartości średnie: 91,2 ± 2,9, po leczeniu: 78,4 ± 2,4, 12,8 [5,35; 20,25], **p<0,05*^**,
 pole powierzchni pod krzywą fali tętna w czasie skurczu (ang. *Time Index Systolic Blood Pressure; TISBP*) [%]: wartości średnie: 92,0 ± 3,3, po leczeniu: 27,9 ± 1,0, 64,1 [57,28; 70,92],
p<0,05*, **p<0,001^**,

pole powierzchni pod krzywą fali tętna w czasie rozkurczu (ang. *Time Index Diastolic Blood Pressure; TIDBP*) [%]: wartości średnie: 91,8 ± 3,0, po leczeniu: 28,1 ± 1,2, 63,7 [57,31; 70,09],
p<0,05*, **p<0,001^**,
 zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego [mm Hg]: wartości średnie: 12,5 ± 0,4, po leczeniu: 10,4 ± 0,3, 2,1 [1,11; 3,09], **p<0,05*^**,
 zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego [mm Hg]: wartości średnie: 8,2 ± 0,4, po leczeniu: 7,7 ± 0,3, 0,5 [-0,49; 1,49], **p>0,05*^**.

Leczenie spowodowało, że 78,6% pacjentów uzyskało prawidłowy dobowy profil ciśnienia tętniczego krwi.

Subpopulacja pacjentów z dobowym profilem ciśnienia tętniczego krwi typu *non-dipper* N=19, wartości średnie/ po leczeniu [średnia ± SE] – MD [95% CI]*:

Pomiary dobowe:

skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]: wartości średnie: 167,2 ± 4,8, po leczeniu: 134,6 ± 3,5, 32,6 [20,85; 44,35], **p<0,05***, **p<0,01^**,
 rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]: wartości średnie: 103,4 ± 3,2, po leczeniu: 89,4 ± 2,3, 14,0 [6,20; 21,80], **p<0,05***, **p<0,01^**,
 pole powierzchni pod krzywą fali tętna w czasie skurczu (ang. *Time Index Systolic Blood Pressure; TISBP*) [%]: wartości średnie: 96,4 ± 3,4, po leczeniu: 32,7 ± 0,9, 63,7 [56,74; 70,66],
p<0,05*, **p<0,001^**,

15.5. Analiza wyników i wniosków badań o niższej wiarygodności:

Referencja	Wynik (Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>WNIOSKI</p>	<p>pole powierzchni pod krzywą fall tętna w czasie rozkurczu (ang. <i>Time Index Diastolic Blood Pressure</i>; TIDBP) [%]: wartości wstępne: 96,5 ± 3,3, po leczeniu: 30,1 ± 0,8, 66,4 [59,68; 73,12], p<0,05*, p<0,001*,</p> <p>wielkość nocnego spadku skurczowego ciśnienia tętniczego [%]: wartości wstępne: 9,1 ± 0,3, po leczeniu: 12,5 ± 0,4, -3,4 [-4,39; -2,41], p<0,05*, p<0,01^, wielkość nocnego spadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego [%]: wartości wstępne: 8,5 ± 0,3, po leczeniu: 11,2 ± 0,4, -3,3 [-4,29; -2,31], p<0,05*, p<0,01^, wysokość porannego wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego [mm Hg]: wartości wstępne: 41,3 ± 1,4, po leczeniu: 33,4 ± 1,2, 7,9 [4,25; 11,55], p<0,05**^, wysokość porannego wzrostu rozkurczowego ciśnienia tętniczego [mm Hg]: wartości wstępne: 14,5 ± 0,4, po leczeniu: 12,3 ± 0,4, 2,2 [1,08; 3,32], p<0,05**^, tętno (dzień) [bpm]: wartości wstępne: 74,4 ± 2,9, po leczeniu: 72,6 ± 3,2, 1,8 [-6,74; 10,31], p>0,05**^, tętno (noc) [bpm]: wartości wstępne: 68,2 ± 1,7, po leczeniu: 63,0 ± 2,3, 5,2 [-0,46; 10,86], p>0,05**^.</p> <p>Pomiary dzienne:</p> <p>skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]: wartości wstępne: 173,0 ± 5,5, po leczeniu: 142,2 ± 3,8, 30,8 [17,57; 44,03], p<0,05*, p<0,001^, rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]: wartości wstępne: 105,8 ± 3,3, po leczeniu: 90,1 ± 2,9, 15,7 [7,01; 24,39], p<0,05*, p<0,01^, pole powierzchni pod krzywą fall tętna w czasie skurczu (ang. <i>Time Index Systolic Blood Pressure</i>; TISBP) [%]: wartości wstępne: 98,5 ± 3,4, po leczeniu: 34,6 ± 1,4, 63,9 [56,63; 71,17], p<0,05*, p<0,001^,</p> <p>pole powierzchni pod krzywą fall tętna w czasie rozkurczu (ang. <i>Time Index Diastolic Blood Pressure</i>; TIDBP) [%]: wartości wstępne: 97,0 ± 3,2, po leczeniu: 33,1 ± 1,2, 63,9 [57,14; 70,66], p<0,05*, p<0,001^,</p> <p>zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego [mm Hg]: wartości wstępne: 16,3 ± 0,5, po leczeniu: 14,2 ± 0,4, 2,1 [0,83; 3,37], p<0,05**^, zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego [mm Hg]: wartości wstępne: 11,4 ± 0,4, po leczeniu: 8,7 ± 0,3, 2,7 [1,71; 3,69], p<0,05**^.</p> <p>Pomiary nocne:</p> <p>skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]: wartości wstępne: 157,5 ± 4,4, po leczeniu: 124,6 ± 3,1, 32,9 [22,25; 43,55], p<0,05*, p<0,01^, rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]: wartości wstępne: 98,2 ± 3,0, po leczeniu: 82,4 ± 2,5, 15,8 [8,07; 23,53], p<0,05*, p<0,01^, pole powierzchni pod krzywą fall tętna w czasie skurczu (ang. <i>Time Index Systolic Blood Pressure</i>; TISBP) [%]: wartości wstępne: 99,0 ± 2,3, po leczeniu: 33,9 ± 1,0, 65,1 [60,14; 70,06], p<0,05*, p<0,001^,</p> <p>pole powierzchni pod krzywą fall tętna w czasie rozkurczu (ang. <i>Time Index Diastolic Blood Pressure</i>; TIDBP) [%]: wartości wstępne: 98,8 ± 3,1, po leczeniu: 35,1 ± 1,2, 63,7 [57,12; 70,28], p<0,05*, p<0,001^,</p> <p>zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego [mm Hg]: wartości wstępne: 14,6 ± 0,4, po leczeniu: 12,4 ± 0,4, 2,2 [1,08; 3,32], p<0,05**^, zmienność rozkurczowego ciśnienia tętniczego [mm Hg]: wartości wstępne: 11,2 ± 0,4, po leczeniu: 9,7 ± 0,3, 1,5 [0,51; 2,49], p<0,05**^.</p> <p>Ogółem leczenie umożliwiło 82,1% pacjentów uzyskać wymagane ciśnienie tętnicze krwi (<140/90 mm Hg).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie odnotowano żadnej rezygnacji z udziału w badaniu z powodu występowania działań niepożądanych.</p>

* wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ wartości pochodzące z publikacji referencyjnych.

15.6. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Tabela 39. Ocena w skali Jadad badania [3].

[ref]	Badanie Antonopoulos i wsp. 2008 [3]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, badanie jest przeprowadzone bez zamaskowania – badanie otwarte.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, nie utracono żadnego pacjenta.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI			2/5

Tabela 40. Ocena w skali Jadad badań przedstawionych w publikacji [4].

[ref]	Publikacja Schiavi i wsp. 2000 [4]			
Pytanie	Badanie 1		Badanie 2	
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, badanie jest przeprowadzone bez zamaskowania – badanie otwarte.	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, nie utracono żadnej osoby.	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Brak opisu	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	0
SUMA PUNKTACJI			2/5	3/5

15.6. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

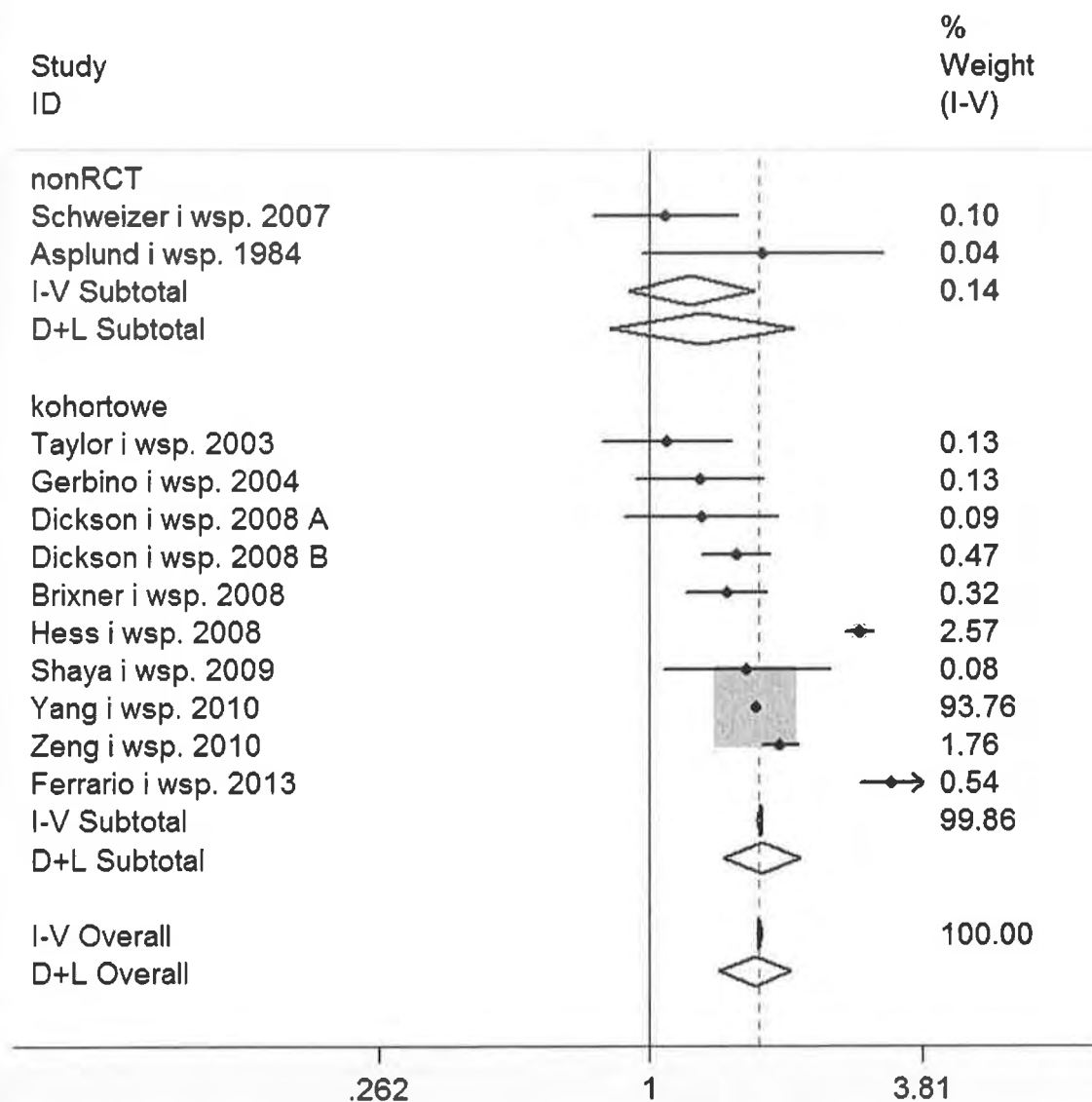
Tabela 41. Ocena w skali Jadad badań [5]-[8], [9].

[ref]	Badanie o akronimie Nestor [5]-[8] ^				Badanie Iskenderov i wsp. 2011 [9] ^			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz		
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane.	Nie	0	Nie, badanie jest przeprowadzone bez zamaskowania – badanie otwarte.		
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 16,3% pacjentów w grupie badanej oraz 10,8% chorych w grupie kontrolnej.	Nie	0	Brak danych		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, pacjenci z grupy badanej otrzymali indapamid + placebo, a w grupie kontrolnej chorzy otrzymali enalapril + placebo, dodatkowe leczenie podawano bez zamaskowania.	Nie	0	-		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-		
SUMA PUNKTACJI				4/5				
				1/5				

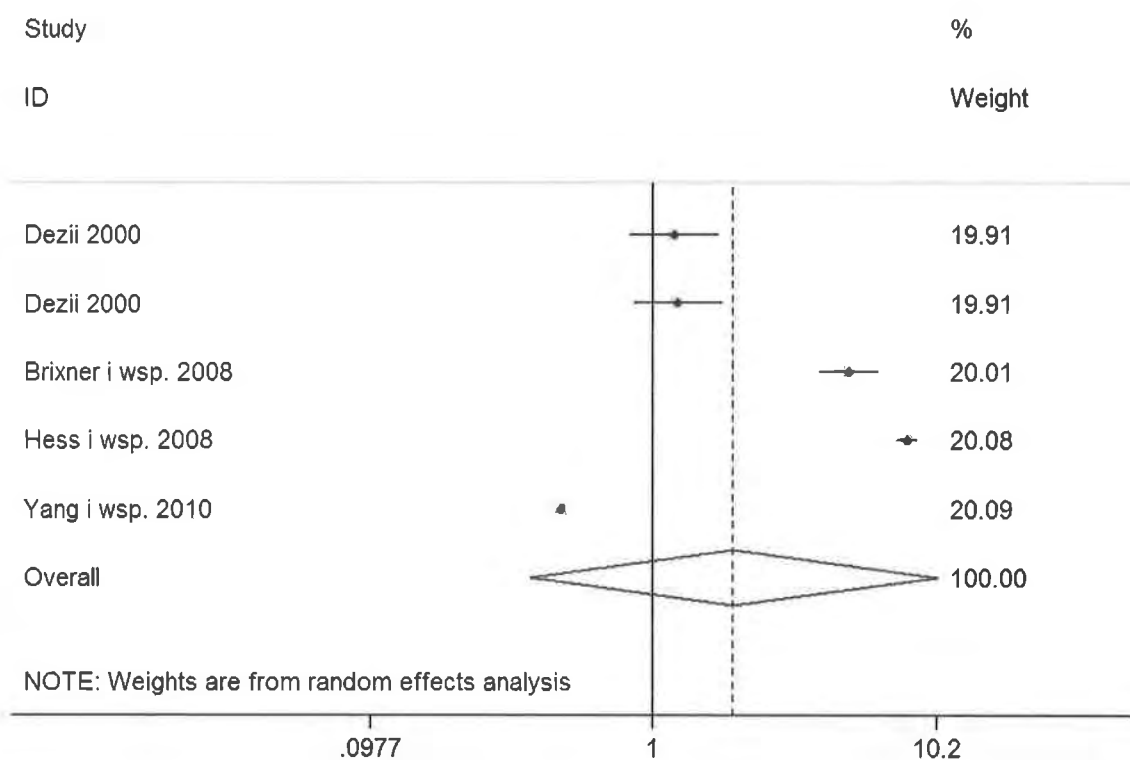
^ badanie włączono do badań o niższej wiarygodności, ponieważ indapamid i amlodypinę stosowane w ramach terapii skojarzonej porównano z preparatem, który nie został wybrany na komparator, dlatego w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych z zastosowaniem indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

15.7. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ



Wykres 1. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/adherence*) [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20].



Wykres 2. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej – wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) [13], [14], [16], [18].

15.8. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 42. Ocena jakości danych z badania klinicznego dotyczącego zastosowania produktu złożonego: indapamid o zmodyfikowanym uwalnianiu + amlodypina.

Badanie o akronimie EFFICIENT [1]-[2]		
Rodzaj badania: bez grupy kontrolnej, wielośrodkowe, otwarte	Jakość wyników: niska	
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B	
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji, brak zamaskowania, brak grupy kontrolnej. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Redukcja ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych		
Populacja ogólna, N=196	skurczowe	MD=28,0 [25,50; 30,50], $p<0,05^*$
	rozkurczowe	MD=15,5 [14,34; 16,66], $p<0,05^*$
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą monoterapii, N=88	skurczowe	MD=53,2 [49,56; 56,84], $p<0,05^*$
	rozkurczowe	MD=48,3 [46,05; 50,55], $p<0,05^*$
Subpopulacja pacjentów wcześniej nieleczonych,	skurczowe	MD=66,0 [63,60; 68,40], $p<0,05^*$

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

N=108	rozkurczowe	MD=51,0 [49,06; 52,94], p<0,05*
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 2. nasilenia, N=115	skurczowe	MD=66,8 [64,66; 68,94], p<0,05*
	rozkurczowe	MD=50,5 [48,63; 52,37], p<0,05*
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 3. nasilenia, N=12	skurczowe	MD=91,5 [85,29; 97,71], p<0,05*
	rozkurczowe	MD=61,4 [56,07; 66,73], p<0,05*
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, N=31	skurczowe	MD=66,8 [59,22; 74,38], p<0,05*
	rozkurczowe	MD=49,6 [45,46; 53,74], p<0,05*
Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mm Hg), n/N (%)		
Populacja ogólna, N=196		166/196 (85)
Subpopulacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą monoterapii		72/88 (82)
Subpopulacja pacjentów wcześniej nieleczonych		94/108 (87)
Stosowanie się do zaleceń leczenia, n/N (%)		
Populacja ogólna		194/196 (99)
Profil bezpieczeństwa		
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych		2/196 (1%)
Działania niepożądane	Ogółem	3/196 (2%)
	Zawroty głowy	2/196 (1%)
	Oslabienie	1/196 (<1%)
Badania laboratoryjne	Zmiana stężenia glukozy na czczo, sodu i potasu w osoczu, cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL cholesterolu, kreatyniny w osoczu	p>0,05^
	Zmiana stężenia trójglicerydów	p=0,03^

^ wartości podane w publikacji referencyjnej [1]. * wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 43. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania amlodypiny w skojarzeniu z indapamidem o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu do amlodypiny w monoterapii.

Badanie Antonopoulos i wsp. 2008 [3]		
Rodzaj badania: randomizowane, jednośrodkowe, w układzie równoległym, brak danych jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia	
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B	
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania, brak opisu metody randomizacji, jednośrodkowe, małe grupy pacjentów w ramionach (N=21-22), jednośrodkowe, brak danych jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , krótki okres obserwacji (8 tygodni). Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Uzyskanie odpowiedzi na leczenie	w 4. tygodniu	RB= 1,05 [0,37; 2,98], p>0,05*
	w 8. tygodniu	RB= 0,93 [0,44; 1,94], p>0,05*
Redukcja ciśnienia tętniczego krwi	skurczowego	MD= 4,82^, p<0,05^
	rozkurczowego	MD= 4,51^, p<0,05^
Profil bezpieczeństwa		
Nie zgłoszono występowania działań niepożądanych, reakcji alergicznych, klinicznie istotnych nieprawidłowości w wynikach badań krwi oraz badań biochemicznych.		

^ wartości podane w publikacji referencyjnej [3]. * wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.



15.9. TABELE POMOCNICZE

Tabela 44. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe 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 45. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 46. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:		Zwiększ punktację w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodycy badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związki/korelacja - Istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	Istotna heterogenność	-1		
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1	Silny związek/korelacja - Istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednio dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1	
Wysokie ryzyko błędów reportingu	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1	

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Tabela 47. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filiplak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipotensyjnymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5 [72].

Tabela 48. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998 [73].

Tabela 49. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: [REDAKTOWANE]

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepią próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepią próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna



15.10. ANKIETA AOTM

Tabela 50. Ankieta dotycząca zgodności przeprowadzenia analizy klinicznej z „Wytycznymi oceny technologii medycznych”, opublikowanymi na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [28].

Tytuł analizy klinicznej:	Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.	
Autorzy analizy klinicznej:	[REDACTED]	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	27-06-2014	
Pytanie		Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne		
1.1. Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?		Tak, str. 2
1.2. Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?		Tak, str. 2
1.3. Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?		Tak, str. 2
1.4. Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?		Tak, str. 2
1.5. Czy zdefiniowano cel analizy?		Tak, rozdz. 1., str. 19
2. Problem decyzyjny		
Czy na początku w analizie zdefiniowano badany problem decyzyjny w oparciu o schemat PICO?		Tak, rozdz. 2.4., str. 22-23
2.1. Populacja		
2.1.1. Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?		Tak, rozdz. 3., str. 30
2.1.2. Czy zawarto podstawowe informacje o chorobie lub problemie zdrowotnym z uwzględnieniem historii naturalnej, rokowania, stosowanych metod diagnostycznych lub terapeutycznych wraz z określeniem liczebności potencjalnie analizowanej populacji?		Tak, w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez [REDACTED]
2.1.3. Czy wykonawca ustalił czy w ramach rozważanej populacji należy analizować subpopulacje, które można wyodrębnić na podstawie potencjalnych różnic skuteczności, kosztów i preferencji między ocenianą technologią a komparatorami?		Nie analizowano odrębnych subpopulacji
2.2. Interwencja		
2.2.1. Czy przedstawiono charakterystykę interwencji w obrębie wnioskowanej technologii medycznej?		Tak, rozdz. 3., str. 30 oraz w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez [REDACTED]
2.2.2. Jeżeli technologia jest zarejestrowana w Polsce, to czy podano datę rejestracji (lub datę pierwszej deklaracji zgodności wyrobu medycznego) i zarejestrowane wskazania porównując je ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?		Tak, rozdz. 10., str. 79 oraz w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez [REDACTED] (Aneks)
2.2.3. Jeżeli technologia nie jest zarejestrowana w Polsce, to czy podano datę i miejsce (kraj) rejestracji oraz warunki tej rejestracji określone przez instytucje rejestrujące (w		Nie dotyczy

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

<i>szczegółowości EMA, FDA)?</i>	
2.3. Komparatory	
<i>2.3.1. Czy rzetelnie uzasadniono wybór komparatorów uwzględnionych w analizie klinicznej?</i>	Tak, w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez ██████████
<i>2.3.2. Czy podstawowym komparatorem jest tzw. istniejąca praktyka?</i>	Tak, w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez ██████████
<i>2.3.3. Na jakiej podstawie podjęto decyzję o wyborze komparatorów? (odpowiednie pogrubić)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • zgodna ze standardami postępowania klinicznego obowiązującymi w Polsce, • zgodna ze standardami i wytycznymi, postępowania klinicznego obowiązującymi na świecie, • stosowana w praktyce klinicznej, • refundowana w analizowanym wskazaniu, • najtańsza, • najskuteczniejsza
2.4. Efekty zdrowotne	
<i>2.4.1. Czy ocenianymi efektami zdrowotnymi są klinicznie istotne punkty końcowe, odgrywające rolę w danej jednostce chorobowej (m.in.: zgony, zachorowania lub wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane – z podziałem na ciężkie i pozostałe, incydenty medyczne)?</i>	Tak, rozdz. 3., str. 31
<i>2.4.2. Czy punkty końcowe oceniane w analizie klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 3., str. 31
<i>2.4.3. Czy punkty końcowe oceniane w analizie klinicznej odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami?</i>	Tak, rozdz. 3., str. 31
<i>2.4.4. Czy punkty końcowe oceniane w analizie klinicznej mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego)?</i>	Tak, rozdz. 3., str. 31
<i>2.4.5. Jeśli w badaniach klinicznych nie oceniano klinicznie istotnych dla pacjenta punktów końcowych to czy efektami zdrowotnymi są surogaty, dla których przedstawiono udowodniony naukowo związek z klinicznie istotnym punktem końcowym? (należy udowodnić związek surogatów z klinicznie istotnymi punktami końcowymi!!!)</i>	Tak, rozdz. 3., str. 31 oraz w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez ██████████
<i>2.4.6. Czy w przypadku wyników dotyczących oceny klinicznej przeprowadzonej za pomocą skal lub kwestionariuszy przedstawiono informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej tych wyników? (dotyczy jakości życia)</i>	Nie dotyczy
3. Analiza kliniczna	
3.1. Dane	
<i>3.1. 1. Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne?</i>	Tak, rozdz. 2.6., str. 25
<i>3.1.2. 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>	Tak, rozdz. 2.6., str. 25 i rozdz. 15.9., str. 131
<i>3.1.3. Czy szczegółowy protokół wyszukiwania i selekcji danych, został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 15.9., str. 131

Źródła danych	
3.1.4. Czy proces wyszukiwania danych został tak opisany, że można ocenić, czy był właściwy, oraz czy można go powtórzyć w przypadku weryfikacji?	Tak, rozdz. 15.1., str. 96-107
3.1.5. Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat?	Tak, rozdz. 15.1., str. 96-103, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • baza MEDLINE • baza EMBASE • Cochrane Library • baza Centre for Reviews and Dissemination (CRD) • na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA
3.1.6. Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych niezależnych raportów oceny technologii oraz przeglądów systematycznych (opracowań wtórnych)?	Nie zidentyfikowano (rozdz. 9., str. 65)
3.1.7. Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie pierwotnych badań, dotyczących rozpatrywanego problemu w podstawowych bazach?	Tak, 15.1., str. 96-103 <ul style="list-style-type: none"> • baza MEDLINE • baza EMBASE • Cochrane Library (CENTRAL)
3.1.8. Czy przy wyszukiwaniu sprawdzono również inne źródła niż podstawowe bazy informacji medycznej? (podać jakie)	Tak, rejestry badań klinicznych oraz dodatkowe bazy danych 15.1, str. 102-103
3.1.9. Czy przy wyszukiwaniu sprawdzono doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej? (odpowiednie pogrubić)	Tak, <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia literaturowe (referencje) zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych, • wykonano przegląd rejestrów badań klinicznych, • przeszukano dane publikowane w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią nieuwzględnionych w strategii wyszukania, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe (np. Google Scholar), • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono konsultacje z zamawiającym opracowanie
3.1.10. Czy uwzględniono tylko badania publikowane czy również niepublikowane?	Uwzględniono badania opublikowane, nie zidentyfikowano badań nieopublikowanych, rozdz. 4.2., str. 32-33
Strategia wyszukania	
3.1.11. Czy strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii?	Tak, rozdz. 2.2., str. 20-21, rozdz. 2.3., str. 21-22, rozdz. 15.1., str. 96
3.1.12. Czy strategia wyszukiwania jest strategią o najwyższej czułości?	Tak, rozdz. 2.2., str. 20-21, rozdz. 2.3., str. 21-22, rozdz. 15.1., str. 96
3.1.13. Czy podano liczbę osób dokonujących niezależne od siebie równoległe wyszukiwania?	Tak, rozdz. 2.2., str. 20-21, rozdz. 2.3., str. 21-22, rozdz. 15.1., str. 96
3.1.14. Czy podano sposób postępowania w przypadku niezgodności między osobami dokonującymi równoległe wyszukiwania?	Tak, rozdz. 2.6., str. 25, rozdz. 15.1., str. 96
3.1.15. Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi wyszukania?	Tak, rozdz. 2.6., str. 25, rozdz. 15.1., str. 96

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

3.1.16. Czy strategia wyszukania została opracowana z wykorzystaniem elementów schematu PICOS?	Tak, rozdz. 2.4., str. 22-23
3.1.17. Czy wyszukiwanie dotyczyło publikacji co najmniej w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim?	Tak, rozdz. 2.4., str. 22-24
3.1.18. Czy przedstawienie wyników wyszukiwania opisuje użytą strategię? (odpowiednie pogrubić)	Tak, rozdz. 15.1., str. 96-103 <ul style="list-style-type: none"> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • źródła, w których przeprowadzono wyszukiwanie (bazy elektroniczne, źródła drukowane)
3.1.19. Czy podano przedział czasowy objęty wyszukianiem?	Tak, rozdz. 2.2., str. 20-21, rozdz. 2.3., str. 21-22, rozdz. 15.1., str. 96 Przedział czasowy objęty wyszukianiem nie był ograniczony, uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.
3.1.20. Czy podano przedział czasowy, w którym przeprowadzono wyszukiwanie (data ostatniego przeszukania)?	Tak, rozdz. 2.2., str. 20-21, rozdz. 2.3., str. 21-22, rozdz. 15.1., str. 96
3.1.21. Czy strategia uwzględniła niezależne wyszukiwanie ukierunkowane na dane dotyczące: efektywności eksperymentalnej (badania RCT) oraz efektywności praktycznej (badania obserwacyjne)?	Tak, rozdz. 2.6., str. 25
Selekcja informacji	
3.1.22. Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie abstraktów, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?	Tak, rozdz. 2.6., str. 25
3.1.23. Czy selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół określający kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia, opracowany przed przystąpieniem do zestawiania danych?	Tak, rozdz. 2.4., str. 22-24, rozdz. 15.9., str. 131
3.1.24. Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)	Tak, rozdz. 2.6., str. 25 (████████)
3.1.25. Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień?	Tak, rozdz. 2.6., str. 25, rozdz. 15.1., str. 96
3.1.26. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień czy wymieniono publikację co, do których istnieje pomiędzy analitykami niezgodność oraz przedstawiono wykaz przyczyn tej niezgodności?	Nie dotyczy (nie stwierdzono niezgodności)
3.1.27. Czy ewentualne niezgodności rozstrzygano na drodze konsensusu?	Tak, rozdz. 2.6., str. 25, rozdz. 15.1., str. 96
3.1.28. Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?	Tak, rozdz. 15.1., str. 96-107
3.1.29. Czy podano ogólną i końcową liczbę oraz rodzaj doniesień i włączonych badań?	Tak, rozdz. 4.2., str. 32-33, rozdz. 15.1., str. 96-107
3.1.30. Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na	Tak, rozdz. 15.1., str. 103-107

<i>poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	
Ocena jakości informacji	
<i>3.1.31. Czy wyselekcjonowane badania eksperymentalne dotyczące analizowanej terapii oceniono za pomocą skali Jadad?</i>	Tak, rozdz. 15.6., str. 124-126
<i>3.1.32. Czy wyselekcjonowane badania obserwacyjne dotyczące analizowanej terapii oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie dotyczy
<i>3.1.33. Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Nie dotyczy
Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>3.1.34. Czy wykonano zestawienie zawierające charakterystykę każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, liczby i rodzaju badań, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 15.4., str. 109-120
<i>3.1.35. Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 15.4., str. 109-120
<i>3.1.36. Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 15.4., str. 109-120
<i>3.1.37. Czy w przypadku włączonych do analizy badań eksperymentalnych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 15.4., str. 109-120
<i>3.1.38. Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.3., str. 41-44, rozdz. 6., str. 45-57 uwzględniono badania typu IIA
<i>3.1.39. Jeżeli dane z kontrolowanych prób klinicznych były ograniczone do wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego to czy uzupełniono je dobrej jakości badaniami obserwacyjnymi?</i>	Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, ale uwzględniono inne badania kliniczne, które nie do końca odpowiadały założeniom niniejszej analizy (np. zastosowano inny komparator) rozdz. 7., str. 58-59, rozdz. 15.5., str. 121-124
<i>3.1.40. Czy plan postępowania w procesie ekstrakowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.6., str. 25, rozdz. 15.9., str. 131
<i>3.1.41. Czy wykonano ilościowe zestawienie danych dotyczących skuteczności (korzystnych wyników) oraz bezpieczeństwa (szkodliwości, czyli niekorzystnych wyników) rozpatrywanej technologii, poprzez umieszczenie ich w jednolitym formularzu tabelarycznym, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5., str. 34-44, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.1.42. Czy opracowano zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla klinicznie istotnych punktów końcowych (korzystne i niepożądane)?</i>	Tak, rozdz. 5., str. 34-44, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.1.43. Czy zestawienie wyników sporządzono na podstawie wszystkich odnalezionych w toku przeglądu systematycznego badań poświęconych konkretnej technologii lub wybranemu problemowi klinicznemu?</i>	Tak, rozdz. 5., str. 34-44, rozdz. 6., str. 45-57
3.2. Synteza danych	
Synteza jakościowa	
<i>3.2.1. Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu</i>	Tak, rozdz. 15.4., str. 109-120

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

<i>systematycznego opisano w tabelach populację, interwencję, okres obserwacji, wielkość populacji w badaniu, hierarchię badania i ocenę jakości danych?</i>	
<i>3.2.2. Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania, które uwzględniały przedziały ufności i/lub istotności statystycznej?</i>	Tak, rozdz. 5., str. 34-44, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.2.3. Czy uzyskane wyniki dla punktu końcowego każdego badania zostały omówione?</i>	Tak, rozdz. 5., str. 34-44, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.2.4. Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 5., str. 34-44, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.2.5. Czy dane liczbowe przedstawiono w formie tabeli? (odpowiednie pogrubić)</i>	Tak, rozdz. 5., str. 34-44, rozdz. 6., str. 45-57 <ul style="list-style-type: none"> • wielkość próby dla każdej interwencji, • okres obserwacji, liczbę ośrodków wykonujących, sponsorów, • jednostki miary zastosowane dla każdego punktu końcowego, • wynik dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych w postaci miar centralnych (mediana lub średnia) oraz miar rozrzutu (odchylenie standardowe), • wyniki dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych dychotomicznych w postaci liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono osiągnięcie punktu końcowego, • różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla każdego punktu końcowego w poszczególnych badaniach, wraz z podaniem przedziałów ufności i/lub istotności statystycznej dla parametrów ciągłych, • parametry względne i bezwzględne z przedziałami ufności i/lub istotności statystycznej w przypadku parametrów dychotomicznych
Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>3.2.5. Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy (meta-analiza) określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.2.6. Jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań?</i>	Tak, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.2.7. Czy osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności oraz badań określonych typów?</i>	Tak, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.2.8. Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Tak, rozdz. 6., str. 45-57
Porównanie pośrednie	
<i>3.2.9. Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie dotyczy
<i>3.2.10. Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz</i>	Nie dotyczy

<i>danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	
<i>3.2.11. Czy przedstawiono zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic pomiędzy porównywanymi pośrednio badaniami klinicznymi?</i>	Nie dotyczy
<i>3.2.12. Czy zostały przedstawione ograniczenia związane z przeprowadzeniem porównania pośredniego oraz przeprowadzono analizę wrażliwości?</i>	Nie dotyczy
3.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>3.3.1. Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 2.5., str. 24-25
<i>3.3.2. Czy ocenę bezpieczeństwa oparto na danych z badań RCT wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 5., str. 34-44, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.3.3. Czy zidentyfikowano możliwe działania niepożądane na podstawie analiz EMA i FDA?</i>	Tak, rozdz. 8., str. 59-63
<i>3.3.4. Czy w przypadku ocenianej technologii medycznej będącej technologią innowacyjną, lekiem o nowym mechanizmie działania lub powodującą występowanie działań niepożądanych, generujących duże koszty przeprowadzono poszerzoną ocenę profilu bezpieczeństwa?</i>	Tak, rozdz. 8., str. 59-65
<i>3.3.5. Czy dokonano oceny bezpieczeństwa na podstawie dodatkowych źródeł danych np. badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, badania obserwacyjne, raporty o działaniach niepożądanych inne niż EMA i FDA (podać jakie)?</i>	Tak, rozdz. 8., str. 59-65 (raport o działaniach niepożądanych, ChPL, artykuł przeglądowy)
<i>3.3.6. Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Nie dotyczy
<i>3.3.7. 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
3.4. Przedstawienie wyników	
<i>3.4.1. Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów względnych oraz parametrów bezwzględnych? (tabela)!</i>	Tak, rozdz. 5., str. 34-44, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.4.2. Czy każdy wynik został podany wraz z miarą wariacji danych, liczbą badanych, liczbą osób, u których wystąpił punkt końcowy, przedziałem ufności oraz stopniem znamienności statystycznej?</i>	Tak, rozdz. 5., str. 34-44, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.4.3. Czy dla zmiennych ciągłych podano średnią ważoną różnicę wraz z przedziałem ufności i stopniem znamienności statystycznej?</i>	Tak, rozdz. 5., str. 34-44, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.4.4. Czy dla pozostałych zmiennych podano różnicę między grupami, wyrażoną za pomocą odpowiedniego parametru, wraz z przedziałem ufności i stopniem istotności statystycznej?</i>	Tak, rozdz. 5., str. 34-44, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.4.5. Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych zostały zaprezentowane w tabeli wraz z podaniem istotności statystycznej?</i>	Tak, rozdz. 5., str. 34-44, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.4.6. Czy wyniki meta-analizy zaprezentowano za pomocą</i>	Tak, rozdz. 6., str. 45-57, rozdz. 15.7., str. 127-128

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

<i>odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu forest plot?</i>	
<i>3.4.7. Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?</i>	Tak, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.4.8. Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.4.9. Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi QUOROM?</i>	Tak, rozdz. 6., str. 45-57
<i>3.4.10. Czy dane do analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5., str. 34-44, rozdz. 6., str. 45-57, rozdz., rozdz. 7., str. 58-59, rozdz. 15.5., str. 121-124
<i>3.4.11. Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zaprezentowano zgodnie z propozycją GRADE?</i>	Tak, rozdz. 15.8., str. 128-129
3.5. Ograniczenia i dyskusja	
<i>Czy ograniczenia i dyskusja zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 10. i 11., str. 65-81 i 81-83
Ograniczenia	
<i>3.5.1. Czy omówiono zidentyfikowane ograniczenia analizy (scharakteryzowano wszystkie zjawiska, które w istotny sposób wpływają na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków)?</i>	Tak, rozdz. 11., str. 81-83
<i>3.5.2. Czy podano jaki typ badania klinicznego (superiority lub non-inferiority), stanowił podstawę opracowania i jakie wynikają z tego ograniczenia?</i>	Tak, rozdz. 11., str. 81-83
Dyskusja	
<i>3.5.3. Czy przedstawiono Dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10., str. 65-81
<i>3.5.4. 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. 10., str. 65-81
<i>3.5.5. Czy w Dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania danej technologii medycznej?</i>	Tak, rozdz. 10., str. 65-81
<i>3.5.6. Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 10., str. 65-81
<i>3.5.7. Czy w dyskusji omówiono częstości występowania działań niepożądanych w zależności od zastosowanych dawek lub innych czynników uznanych za istotne?</i>	Tak, rozdz. 10., str. 65-81
<i>3.5.8. Czy sposób przedstawiania wniosków umożliwia ich gradację zgodnie z propozycją GRADE?</i>	Tak, rozdz. 10., str. 65-81
<i>3.5.9. Czy podano stopień zgodności wyników i wniosków z badań z warunkami realnej praktyki klinicznej – podobieństwo populacji podobieństwo interwencji, populacji?</i>	Tak, rozdz. 10., str. 65-81
3.6. Wnioski końcowe i streszczenie	
<i>3.6.1. Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12., str. 83-87
<i>3.6.2. Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12., str. 83-87



<i>2.6.3. 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. 12., str. 83-87
<i>3.6.4. Czy na początku opracowania umieszczono streszczenie?</i>	Tak, str. 10-12 - Kluczowe informacje z analizy oraz str. 13-18 - Streszczenie