

**Alortia® (losartan potasowy +
amlodypina bezylanu) w leczeniu
nadciśnienia tętniczego**



Warszawa
Czerwiec 2014

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	9
Streszczenie	11
1 Analiza problemu decyzyjnego	14
1.1 Populacja	14
1.1.1 Definicja jednostki chorobowej	14
1.1.2 Epidemiologia	14
1.1.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	14
1.1.3 Etiologia i patogenezę	17
1.1.4 Obraz kliniczny	17
1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka	18
1.1.6 Przebieg naturalny i rokowanie	18
1.1.7 Leczenie	19
1.1.7.1 Antagoniści receptora angiotensyny II i antagoniści wapnia	21
1.1.7.2 Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym	22
1.1.7.3 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych	27
1.1.7.3.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych	27
1.1.7.3.1.1 Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	27
1.1.7.3.1.2 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	27
1.1.7.3.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych	27
1.2 Interwencja	28
1.2.1 Alortia® (losratan potasowy+amlodypina bezyłanu)	28
1.3 Komparatory	32
1.3.1 Uzasadnienie doboru komparatorów	32
1.3.2 Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	33
1.3.2.1 Losartan potasowy	33

1.3.2.2	Amlodypina.....	37
1.4	Oceniane punkty końcowe	42
2	Cel pracy	43
3	Metodyka.....	44
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	44
3.1.1	Strategia.....	44
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	45
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania.....	46
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych.....	46
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych	46
3.2	Strategia analizy badań.....	47
3.2.1	Skuteczność leczenia	47
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	47
4	Wyniki przeglądu systematycznego	48
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	48
4.2	Opracowania wtórne	50
4.3	Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych.....	50
4.3.1	Ryzyko błędu systematycznego – ocena wg kryteriów Cochrane	51
4.3.1.1	Błąd selekcji (selection bias).....	51
4.3.1.2	Błąd wykonania (performance bias).....	51
4.3.1.3	Błąd detekcji (detection bias).....	51
4.3.1.4	Błąd utraty (attrition bias)	52
4.3.1.5	Błąd raportowania (reporting bias)	52
4.3.1.6	Ocena ogólna.....	52
4.3.2	Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad	52
5	Analiza wyników badań pierwotnych	55
5.1	Preparat złożony vs monoterapia	55
5.1.1	Skuteczność.....	55
5.1.1.1	Średnia zmiana DBP w 4 i 8 tygodniu leczenia	55
5.1.1.2	Średnia zmiana SBP w 4 i 8 tygodniu leczenia.....	58

5.1.1.3	Odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia)	61
5.1.2	Bezpieczeństwo	63
5.1.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	64
5.1.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	65
5.1.2.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	65
5.1.2.4	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	66
5.1.2.5	Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym	67
5.1.2.6	Zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim	68
5.1.2.7	Zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym.....	69
5.1.2.8	Zgon	70
5.2	Preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny	70
5.2.1	Skuteczność.....	70
5.2.1.1	Średnia zmiana DBP w 4 i 8 tygodniu leczenia	71
5.2.1.2	Średnia zmiana SBP w 4 i 8 tygodniu leczenia.....	72
5.2.1.3	Odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia)	74
5.3	Preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem losartanu.....	76
5.3.1	Skuteczność.....	76
5.3.1.1	Średnia zmiana DBP w 4 i 8 tygodniu leczenia	77
5.3.1.2	Średnia zmiana SBP w 4. i 8. tygodniu leczenia.....	78
5.3.1.3	Odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia)	80
5.4	Preparat złożony vs monoterapia z podziałem wg wielkości dawek.....	82
5.4.1	Skuteczność.....	82
5.4.1.1	Średnia zmiana DBP w 4 i 8 tygodniu leczenia	83
5.4.1.2	Średnia zmiana SBP w 4 i 8 tygodniu leczenia.....	85
5.4.1.3	Odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia)	87
6	Dyskusja i ograniczenia.....	91
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	91
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	94

6.3 Wyniki innych analiz	95
6.4 Siła dowodów	95
7 Podsumowanie i wnioski	97
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	99
Aneks 2. Prace włączone do opracowania	100
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	102
Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach 104	
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne	106
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania	109
Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach	111
Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań	112
Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego	114
Aneks 10. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health	116
Aneks 11. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych	117
Aneks 12. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA	122
Spis tabel	125
Spis rycin	127
Piśmiennictwo	129

Skróty i akronimy

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

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

Streszczenie

Analiza problemu

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu leczniczego Alortia® (losartan potasowy + amlodypina bezylanu) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Metody

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

Wyniki

Do dnia 19.05.2014 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego amlodypina+losartan opracowania pierwotne, które dotyczyły 4 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio preparat złożony zawierający amlodypinę i losartan w dawkach odpowiadających tym zarejestrowanym w ChPL leku Alortia® z terapią skojarzoną tymi samymi lekami w obrębie analizowanego wskazania.

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

Jakość wszystkich badań włączonych do analizy była wysoka – większość badań otrzymało 4 punkty w pięciopunktowej skali Jadad

Pierwszorzędownym punktem końcowym w większości włączonych badań była redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP po 8 tygodniach leczenia (w jednym badaniu redukcja ciśnienia skurczowego w 6 tygodniu leczenia). Pozostałe analizowane punkty końcowe to redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP w 4 tygodniu, redukcja ciśnienia skurczowego SBP w 4 i 8 tygodniu, odpowiedź na leczenie mierzona odsetkiem pacjentów uzyskujących określoną redukcję ciśnienia w danym momencie badania oraz punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa, takie jak zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym, średnim i ciężkim oraz zgony.

Wskutek przeprowadzonej analizy uzyskano następujące wyniki.

Preparat złożony vs monoterapia

Skuteczność

- preparat złożony istotnie statystycznie lepszy od monoterapii w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,
 - redukcja ciśnienia skurczowego SBP,

- odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

Bezpieczeństwo

- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym a monoterapią w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane ogółem,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
 - zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym,
 - zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim,
 - zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym,
 - śmierć (nie odnotowano żadnych zgonów w trakcie przeprowadzonych badań).

Preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny

Skuteczność

- preparat złożony istotnie statystycznie lepszy od monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny w zakresie następujących punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,
 - redukcja ciśnienia skurczowego SBP.
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym a monoterapią w zakresie punktu końcowego (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

Preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem losartanu

Skuteczność

- preparat złożony istotnie statystycznie lepszy od monoterapii z wykorzystaniem losartanu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,
 - redukcja ciśnienia skurczowego SBP,
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

Preparat złożony vs monoterapia z podziałem wg wielkości dawek

Skuteczność

- preparat złożony istotnie statystycznie lepszy od monoterapii w dawkach identycznych jak te w preparacie złożonym w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,

- redukcja ciśnienia skurczowego SBP,
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).
-
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym a monoterapią w dawkach większych niż te w preparacie złożonym w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,
 - redukcja ciśnienia skurczowego SBP,
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

Wnioski

Podsumowując, preparat złożony jest istotnie skuteczniejszy od monoterapii w redukcji zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego w całym przebiegu leczenia, przy porównywalnym z monoterapią profilem bezpieczeństwa.

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Populacja

1.1.1 Definicja jednostki chorobowej

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

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

Tabela 1. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego.

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

1.1.2 Epidemiologia

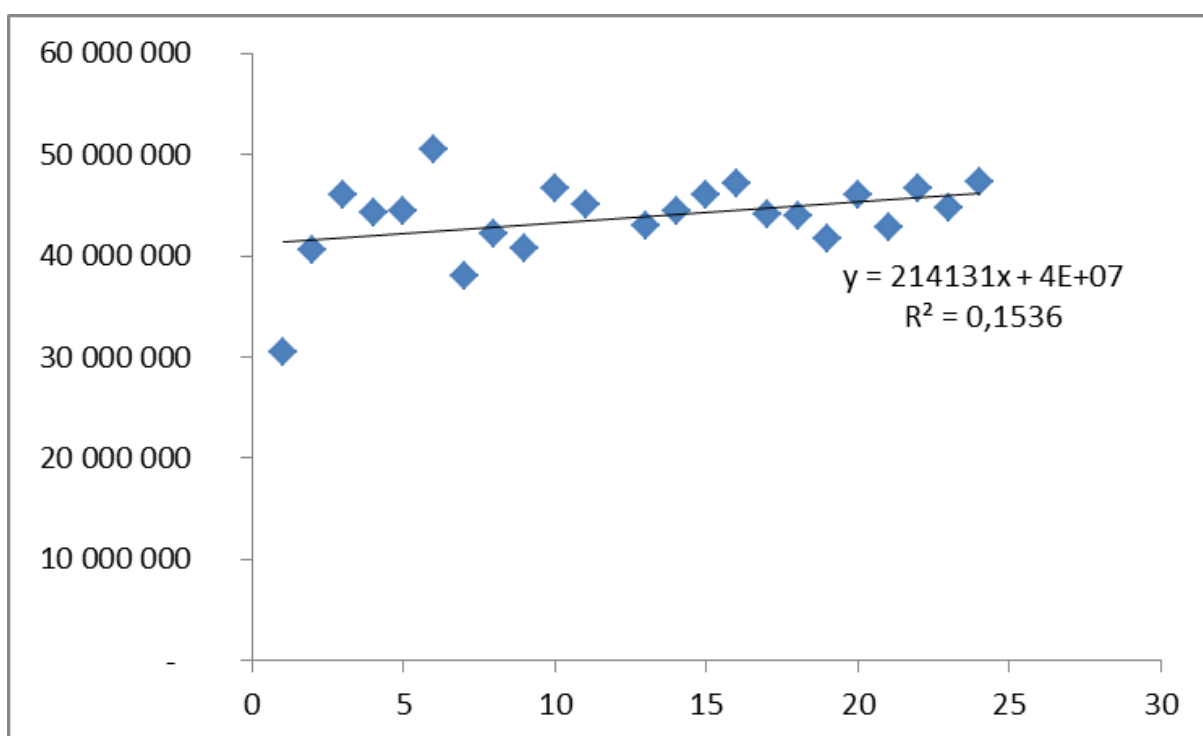
Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej osób w Polsce wynosi około 32% (10,5 mln chorych w 2011 r., w tym 1 mln osób powyżej 80 roku życia), przy czym częściej chorują mężczyźni (35%) niż kobiety (29%), a jedynie u 26% chorych udaje się dobrze kontrolować wartości ciśnienia. Wykrywalność schorzenia sięga 70%, 3 mln Polaków nie zdaje sobie sprawy z choroby (wyniki badania NATPOL 2011).^{1,3}

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

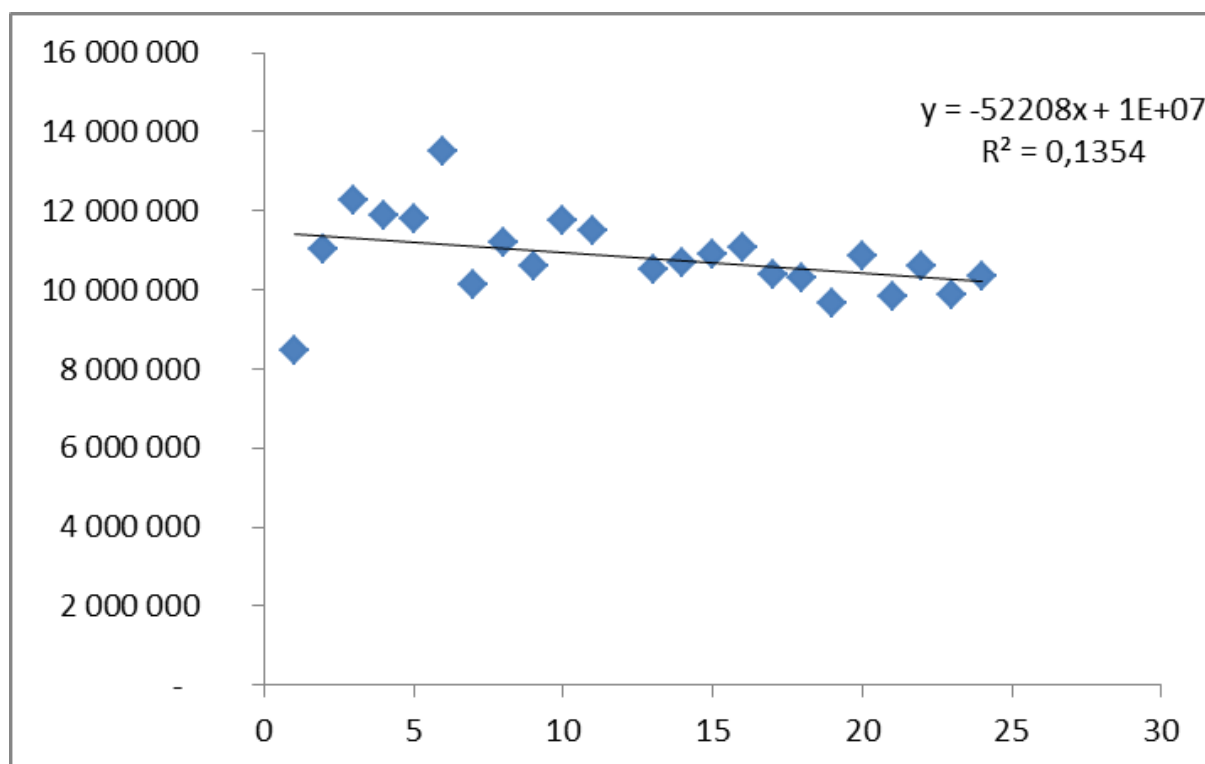
Populacja, w której wnioskowana technologia może być stosowana jest zdefiniowana wskazaniem opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: „produkt leczniczy Alortia jest wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.” Ze względu na brak

opublikowanych danych epidemiologicznych dla tak zdefiniowanej populacji przeprowadzono próbę estymacji liczebności tej populacji w oparciu o dane o liczbie zrefundowanych DDD amlodypiny i losartanu oraz dane z piśmiennictwa dotyczące częstości stosowania leczenia skojarzonego w Polsce, a także częstości występowania poszczególnych skojarzeń. W oparciu o dane sprzedażowe NFZ z 2012 i 2013 roku na rycinach poniżej przedstawiono trendy sprzedaży preparatów refundowanych. Analiza wykazuje niewielki trend wzrostowy sprzedaży amlodypiny i niewielki trend spadkowy sprzedaży losartanu. Ze względu na słabą siłę obserwowanych trendów można przyjąć, że sprzedaż preparatów amlodypiny i losartanu jest stosunkowo stabilna.

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



Rycina 2. Trend sprzedaży preparatów losartanu (w przeliczeniu na DDD).



Ponieważ na początku 2014 roku wygasła ważność decyzji refundacyjnych dla większości leków refundowanych na podstawie przepisów ustawy z dn. z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, szacunkową miesięczną sprzedaż amlodypiny i losartanu oparto na danych z 2014 roku za okres od stycznia do marca (dane DGL).⁴ W oparciu o te dane można szacować, że miesięczna sprzedaż DDD amlodypiny i losartanu wynosi odpowiednio 45 399 097 DDD i 9 632 599 DDD, co odpowiada w przybliżeniu populacji 1 513 303 leczonych amlodypiną i 321 087 leczonych losartanem. Ponieważ liczba leczonych losartanem jest niższa, stanowi ona punkt odniesienia do dalszych naszych szacunków. W oparciu o opinie anonimowych ekspertów AOTM (dane osobowe zaczernione) wykorzystane w analizie weryfikacyjnej dla produktu Egiramlon, odsetek pacjentów stosujących terapię dwuskładnikową w leczeniu NT wynosi od 25% do 60-70%.⁵ W oparciu o te szacunki można przypuszczać, że od 80 272 do 224 761 pacjentów (25%-70% z 321 087) stosuje losartan w terapii skojarzonej. Z badania marketingowego wykonanego przez firmę BRASS na populacji 1656 pacjentów z NT wynika, że antagoniści wapnia występują w leczeniu skojarzonym u 61,5% pacjentów.⁶ Ekstrapolując te dane na obliczoną wcześniej populację pacjentów stosujących losartan w leczeniu skojarzonym można szacować, że od 49 367 do 138 228 pacjentów (61,5% z 80 272 - 224 761 pacjentów) stosuje skojarzenie antagonisty wapnia i losartanu. W badaniu BETAMLO 6004 z 6876 pacjentów (87,3%) stosujących

leki z grupy antagonistów wapnia stosowało amlodypinę.⁷ Ekstrapolując te dane na obliczoną wcześniej populację pacjentów stosujących leczenie skojarzone losartanu z lekiem z grupy antagonistów wapnia, można szacować, że od 43 106 do 120 698 pacjentów (87,3% z 49 367 - 138 228 pacjentów) stosuje skojarzenie amlodypiny wapnia i losartanu. Na tak obliczoną licznosc populacji należy nałożyć jeszcze odsetek pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny. Odsetek ten trudno dokładnie zweryfikować, niemniej jednak w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej około 92,6% pacjentów uzyskiwało docelową wartość ciśnienia tętniczego w trakcie terapii skojarzonej. Z kolei w cytowanych wcześniej badaniach marketingowych firmy BRASS oszacowano, że 67,3% pacjentów utrzymywało prawidłowe lub optymalne ciśnienie tętnicze krwi. Ekstrapolując te dane na oszacowaną wcześniej populację pacjentów stosujących leczenie skojarzone losartanem z amlodypiną, można szacować, że liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [REDACTED]

1.1.3 Etiologia i patogeneza

W zależności od etiologii wyróżnia się nadciśnienie pierwotne i wtórne.

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

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

1.1.4 Obraz kliniczny

Nadciśnienie tętnicze w większości przypadków przez wiele lat przebiega bezobjawowo, przez co nie ma charakterystycznego obrazu klinicznego tego schorzenia. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą ból głowy, zaburzenia snu oraz łatwe męczenie się. Nadciśnienie tętnicze może prowadzić do powikłań narządowych (przerostu lewej komory serca, niewydolności serca, przyspieszonego rozwoju miażdżycy, zwiększenia

sztymności naczyń, zawału serca, udaru mózgu, upośledzenia czynności nerek i ich niewydolności, rozwarstwienia aorty, zmian w naczyniach siatkówki), które są źródłem kolejnych objawów podmiotowych i przedmiotowych.¹

1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

Na postępowanie diagnostyczne w nadciśnieniu tętniczym składają się:¹

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

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

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

1.1.6 Przebieg naturalny i rokowanie

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

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

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

1.1.7 Leczenie

Podstawowym celem leczenia jest zmniejszenie ogólnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a w szczególności zmniejszenie BP do wartości prawidłowych lub, w razie niemożności osiągnięcia tego poziomu, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Terapia powinna być również ukierunkowana na skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.⁸ Zgodnie z zasadami ogólnymi przewlekłego leczenia nadciśnienia tętniczego, czynnikami decydującymi o sposobie postępowania są wysokość ciśnienia tętniczego oraz całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe. Leczenie zasadniczo obejmuje zmianę stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych oraz zwalczanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (leczenie hipolipemizujące i przeciwplatekcyjne). U większości chorych powinno się dążyć do obniżenia BP do wartości poniżej 140/90 mm Hg (wyjątek stanowią pacjenci w podeszłym wieku oraz w przypadku ciśnienia rozkurczowego chorzy na cukrzycę).^{2,8}

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

Modyfikacja stylu życia polega przede wszystkim na ograniczeniu spożycia soli i alkoholu, zwiększeniu spożycia warzyw, owoców i ubogo tłuszczowych produktów mlecznych, utrzymywaniu odpowiedniej masy ciała i obwodu w pasie, systematycznym wysiłku fizycznym oraz zaprzestaniu palenia. Podstawą farmakoterapii są następujące grupy leków:¹

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

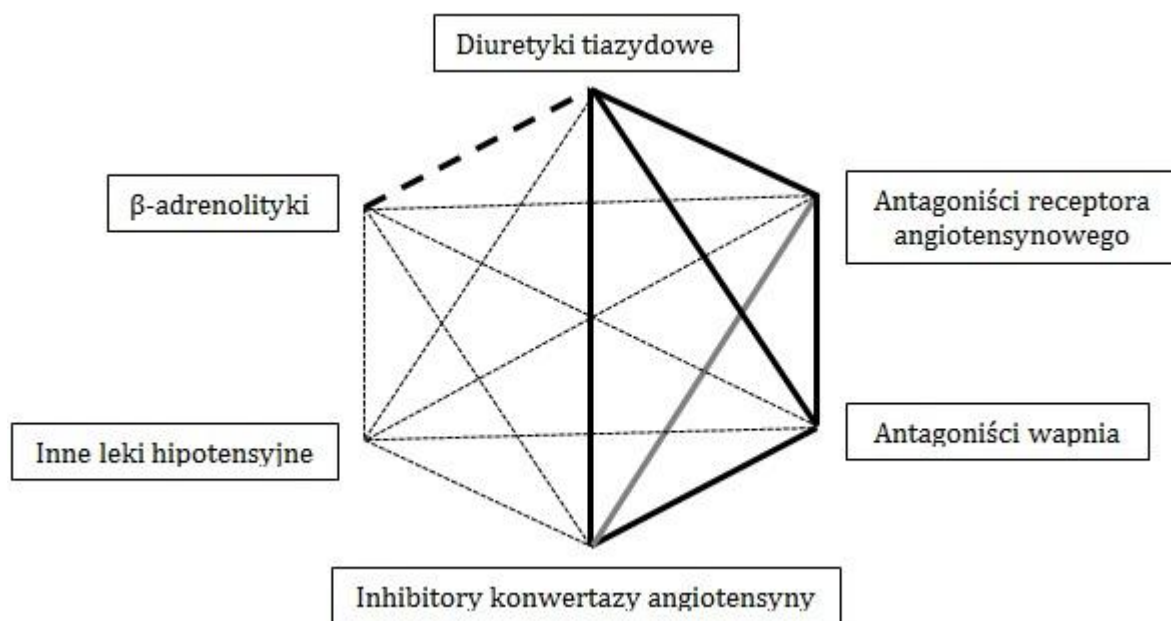
Wybór leku/leków hipotensyjnych powinien zależeć od parametrów, takich jak wcześniejsze doświadczenie lekarza w terapii, wpływ leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe, obecność powikłań sercowo-narządowych, a także innych chorób towarzyszących, wiek i preferencje chorego, możliwość interakcji lekowych i działań niepożądanych, koszt leków i możliwości finansowe pacjenta.⁸

¹ istnieją także inne leki hipotensyjne, najczęściej stosowane w skojarzeniu jako leki III i IV rzutu.

Leki z poszczególnych klas działają tylko poprzez jeden mechanizm, co w połączeniu z heterogenicznością populacji z nadciśnieniem tętniczym daje nieprzewidywalne spektrum ciśnienia krwi przy stosowaniu monoterapii. Dodatkowo, podawanie tylko jednego leku charakteryzującego się określonym mechanizmem działania powoduje powstanie w organizmie odpowiedzi antagonistycznej, która w wyjątkowych przypadkach może znieść całkowicie działanie hipotensyjne.⁹ Badania i dane z rejestrów wskazują, że większość pacjentów potrzebuje przynajmniej 2 leków by osiągnąć prawidłową kontrolę BP.^{10,11,12,13} Co więcej, efekty związane z obniżaniem BP, osiągnięte przy równoległym podawaniu leków z różnych klas, nawet 5-krotnie mogą przewyższać te uzyskane przez zwiększanie dawki jednego leku.¹⁴ Ze względu na stosowanie niższych dawek oczekuje się również ograniczenia efektu wzrostu działań niepożądanych wraz ze wzrostem dawki, co jest charakterystyczne dla większości leków hipotensyjnych.^{12,15,14} Jednocześnie podkreśla się znaczenie stosowania się pacjentów do zaleceń lekarzy (ang. *compliance*), w szczególności do tych dotyczących regularnego przyjmowania leków, przy czym obecnie obserwowany w chorobach chronicznych poziom współpracy pacjentów uważa się za niezadowalający.^{16,17,18,19}

Zidentyfikowane wytyczne kliniczne także podkreślają znaczenie terapii skojarzonej, szczególnie w świetle niskiej skuteczności monoterapii u większości pacjentów (50-60%). Terapia skojarzona może być rutynowo stosowana u ok. 75% pacjentów, u większości także jako rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej.¹²

Nie wszystkie połączenia leków z poszczególnych klas uważane są za równoważne. Rysunek 1 przedstawia zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2013 roku dotyczące połączeń klas leków w leczeniu hipotensyjnym. Grube linie ciągłe oznaczają połączenia preferowane, gruba linia przerywana: połączenie przydatne (z pewnymi ograniczeniami), szara linia ciągła: niezalecane połączenie, czarne linie przerywane: możliwe, ale mniej zbadane połączenie. Wśród połączeń preferowanych wymieniono analizowane w raporcie połączenie antagonisty receptora angiotensyny II (losartan) z antagonistą wapnia (amlodypina).

Rysunek 1. Możliwe połączenia klas leków hipotensyjnych.²

Przeprowadzone badania oraz metaanalizy badań klinicznych, w których porównywano leki złożone z identycznymi kombinacjami tych samych leków podawanych oddzielnie, wskazują, że stosowanie leków złożonych zwiększa poziom dostosowywania się pacjentów do zaleceń lekarza (ang. *compliance*) oraz korzystnie wpływa na BP i pojawianie się działań niepożądanych.^{19,20,21} Korzystniejsze efekty w zakresie współpracy pacjenta, skuteczności oraz występowania działań niepożądanych związane ze stosowaniem leków złożonych, obserwowano także w badaniach porównujących niskodawkowe leki złożone z wysokodawkową monoterapią.²² Uważa się, że stosowanie leków złożonych prowadzi do wzrostu skuteczności terapii poprzez zmniejszenie ilości przyjmowanych tabletek oraz uproszczenie schematu przyjmowania leków.¹²

1.1.7.1 Antagoniści receptora angiotensyny II i antagoniści wapnia

Układ renina-angiotensyna-aldosteron pełni istotną rolę w regulacji ciśnienia krwi. Renina jest enzymem proteolitycznym, biorącym udział w przekształcaniu angiotensyny I w angiotensynę II, peptyd wykazujący dużą aktywność biologiczną. Angiotensyna II powoduje wzrost ciśnienia tętniczego krwi poprzez oddziaływanie na receptory angiotensynowe AT₁. Peptyd ten wpływa również na wydzielanie aldosteronu, co prowadzi do zatrzymania sodu i zwiększenia objętości płynów zewnątrzkomórkowych.²³

Losartan jest lekiem należącym do grupy antagonistów receptora angiotensynowego AT₁. Związki z tej grupy antagonizują krążeniowe skutki działania angiotensyny II poprzez blokowanie receptora AT₁. Leki te nie wywołują kaszlu, dzięki czemu mogą być

stosowane u osób nietolerujących inhibitorów konwertazy angiotensyny I z powodu tego działania niepożądanego.²³

Komórki mięśnia sercowego, komórki układu bodźcotwórczo-przewodzącego oraz komórki mięśni gładkich naczyń układu krążenia wyposażone są w kanały wapniowe, biorące udział w depolaryzacji w czasie pobudzenia. Transport jonów wapnia może zostać zaburzony w procesach chorobowych; w tych związanych z nadciśnieniem i innymi chorobami układu krążenia może dojść do nadmiernego nagromadzenia jonów wapnia w komórkach, co może doprowadzić do ich nieodwracalnego uszkodzenia.²³

Amlodypina należy do leków blokujących kanały wapniowe i hamujących dopływ jonów wapnia do wnętrza komórek. Z chemicznego punktu widzenia jest pochodną nifedipiny – leki z tej grupy wykazują silne działanie rozkurczające naczynia krwionośne (nadmierne rozszerzenie naczyń krwionośnych powoduje odruchowe pobudzenie układu współczulnego oraz układu renina-angiotensyna-aldosteron), stąd ich zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego.²³

1.1.7.2 Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących leczenie nadciśnienia tętniczego. Przytoczono 4 dokumenty opublikowane po 2010 r.: wytyczne europejskie (1), polskie (1), brytyjskie (1) oraz amerykańskie (1).

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego:

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

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 4 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w Tabeli 2.

Tabela 2. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	ESH/ESC, 2013 ²	<p>Podstawą leczenia nadciśnienia tętniczego są zmiany stylu życia, które należy wprowadzać przed farmakoterapią hipotensyjną (lżejsze nasilenie ciśnienia tętniczego i mniej czynników ryzyka, bezobjawowych powikłań narządowych bądź chorób) lub równocześnie z farmakoterapią hipotensyjną (cięższe nasilenie ciśnienia tętniczego i więcej czynników ryzyka, bezobjawowe powikłania narządowe bądź choroby). W większości przypadków zaleca się obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 140/90 (pewne odrębności dotyczą grupy osób w podeszłym wieku oraz chorych na cukrzycę). Rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej zaleca się (I) u osób z nadciśnieniem 2 i 3 stopnia bez względu na poziom ryzyka sercowo-naczyniowego (I A) lub u osób z niższym ciśnieniem, jeśli łączne ryzyko sercowo-naczyniowe jest duże (I B). Farmakoterapię hipotensyjną można także rozważyć w niektórych innych przypadkach (IIa i II b).</p> <p>Ogólne zalecenia dotyczące farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak ogólnej kolejności wyboru leków hipotensyjnych (choć poszczególne grupy leków mogą być korzystniejsze w niektórych sytuacjach); • u pacjentów z grupy dużego ryzyka oraz u tych, u których BP jest znacznie podwyższone, leczenie można rozpoczynać od razu terapią skojarzoną; • w przypadku nieuzyskania docelowego BP, należy przejść do bardziej intensywnej strategii terapii, tj. zwiększyć dawkę leku/leków, a jeśli wciąż nie osiągnięto celu (mimo zastosowania dwóch leków w pełnych dawkach), można rozważyć zastosowanie innego połączenia dwóch leków lub dołączyć trzeci lek; • nie wszystkie połączenia klas leków są jednakowo zalecane – do połączeń preferowanych należą: <ul style="list-style-type: none"> ○ kombinacja diuretyków tiazydowych z antagonistami receptora angiotensynowego, antagonistami wapnia oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny, ○ połączenia antagonistów receptora angiotensynowego z antagonistami wapnia, ○ kombinacja antagonistów wapnia z inhibitorami konwertazy angiotensyny; • niezalecane jest łączenie inhibitorów konwertazy angiotensyny z antagonistami receptora angiotensynowego; • połączenie beta-adrenolityków z diuretykami tiazydowymi jest przydatne, choć należy mieć na uwadze pewne ograniczenia; • pozostałe połączenia są możliwe, lecz mniej zbadane; • połączenia dwóch leków hipotensyjnych w stałych dawkach w jednej tabletkie mogą być zalecane i preferowane, ponieważ takie podejście prowadzi do zmniejszenia liczby przyjmowanych codziennie tabletek, a przez to do poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych, które zwykle jest niezadowolające (IIb B).
Polska	PTNT, 2011 ⁸	<p>Podstawowym celem terapii jest zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a w szczególności zmniejszenie BP do wartości prawidłowych lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Leczenie powinno obejmować również skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Leczenie farmakologiczne u osób z nadciśnieniem 2 i 3 stopnia (SBP≥160 lub DBP≥100 mm Hg) potwierdzonym</p>

		<p>kilkomu pomiarom powinno rozpoczynać się niezwłocznie (pełną ocenę profilu ryzyka można przeprowadzić później). Przy niższych wartościach ciśnienia leczenie należy rozpocząć od działań nefarmakologicznych (modyfikacja stylu życia), a leczenie farmakologiczne może zostać podjęte dopiero po pełnej ocenie ryzyka i efektów leczenia nefarmakologicznego. U większości chorych powinno się dążyć do obniżenia BP do wartości poniżej 140/90 mm Hg (wyjątek stanowią pacjenci w podeszłym wieku).</p> <p>Ogólne zalecenia dotyczące farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ przy niższych wartościach BP u osób z nadciśnieniem I stopnia, ○ efekt hipotensyjny osiągany jedynie u 50-60% chorych, ○ zwiększanie dawki w niewielkim stopniu poprawia efekt obniżania ciśnienia, za to bardzo zwiększa ryzyko działań niepożądanych. • u większości chorych niezbędne jest leczenie co najmniej 2 lekami, przy czym do podstawowych, dobrze tolerowanych i skutecznych połączeń należą: <ul style="list-style-type: none"> ○ ACEI + antagonistą wapnia, ○ ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, ○ ARB + diuretyk tiazydowy, ○ ARB + antagonistą wapnia. • nie zaleca się połączeń β-adrenolityk + diuretyk tiazydowy oraz ACEI + sartan, pozostałe kombinacje określa się mianem „możliwych”, • preparaty złożone: <ul style="list-style-type: none"> ○ warto je stosować, gdyż pozwalają na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych, ○ mniejsze dawki leków składowych należących do różnych klas pozwalają na uzyskanie większej skuteczności hipotensyjnej (ze względu na synergistyczne działanie), a jednocześnie zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki, ○ zalecane są zamiast monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem 2 stopnia lub chorobami współistniejącymi, kiedy korzystne jest jednoczesne działanie obu składowych. • szczególną ostrożność w wyborze leków należy zachować w przypadku osób w podeszłym wieku, kobiet w ciąży, chorych na cukrzycę, u osób z zespołem metabolicznym, po udarze lub z przewlekłą chorobą nerek.
<p>Wielka Brytania</p>	<p>NICE 2011²⁴</p>	<p>Leczenie hipotensyjne powinno zostać zaproponowane wszystkim pacjentom z nadciśnieniem 2 stopnia oraz części pacjentów z nadciśnieniem 1 stopnia. Docelową wartością ciśnienia jest 140/90 mm Hg w przypadku większości pacjentów (po 80 roku życia 150/90 mm Hg). Zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór terapii z podawaniem leków raz dziennie, o ile to możliwe; • w I linii u osób poniżej 55 roku życia zaleca się leczenie z wykorzystaniem inhibitorów ACE lub ARB, u osób starszych (lub pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego) należy zastosować lek z grupy CCB lub jeśli nie jest on tolerowany –

		<p>diuretyk tiazydowy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • w II linii zaleca się terapię złożoną z leków należących do grupy CCB z lekami z grupy ACE lub ARB (jeśli niemożliwa jest terapia lekiem z grupy CCB, należy go zamienić diuretyk tiazydowy), • jeśli leczenie nie przynosi zadowalających efektów, należy próbować zoptymalizować dawki w leczeniu II linii lub dołączyć kolejne leki (w pierwszej kolejności diuretyk tiazydowy); • w przypadku niewystarczającego poziomu stosowania się pacjenta do zaleceń terapeutycznych należy podjąć odpowiednie kroki, np. uprościć schemat dawkowania.
Ameryka Północna	ASH, 2010 ¹²	<p>Celem leczenia powinno być zmniejszenie ryzyka związanego z podwyższonym BP bez obniżania jakości życia. Wybór leków powinien opierać się na skuteczności w obniżaniu BP i zmniejszaniu ryzyka powstawania chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym udaru, zawału i niewydolności serca.</p> <p>Ogólne zalecenia dotyczące farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przyczyny nadciśnienia tętniczego są zazwyczaj złożone, przez co zwykle bardzo trudno jest utrzymać kontrolę BP przy pomocy tylko jednego leku (nawet jeśli uda się znaleźć dokładny cel dla jednego leku, to taka terapia wywołuje najczęściej reakcję wyrównującą, obniżającą odpowiedź na leczenie), • około 75% pacjentów wymaga terapii złożonej, • terapia złożona powinna być stosowana rutynowo, zaś u pacjentów, którzy wymagają redukcji BP o ponad 20/10 mmHg, także zaleca się także rozpoczynanie farmakoterapii terapią złożoną. <p>Ogólne założenia dotyczące terapii złożonych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prowadzenie terapii z wykorzystaniem dwóch leków hipotensyjnych prowadzi do większego obniżenia BP niż w przypadku monoterapii z wykorzystaniem któregośkolwiek z leków składowych, • korzystny efekt osiąga się przez łączenie związków terapeutycznych o odmiennych mechanizmach działania lub które blokują wywołane przez siebie nawzajem reakcje wyrównujące, • łączenie leków z klas komplementarnych może być nawet 5 razy skuteczniejsze w obniżaniu BP niż zwiększanie dawek poszczególnych leków w monoterapii, • połączenie związków o niższych dawkach pozwala na ograniczenie efektu wzrostu działań niepożądanych wraz ze wzrostem dawki, obserwowanego w przypadku większości leków hipotensyjnych, • stosowanie leków złożonych prowadzi także do wzrostu skuteczności terapii poprzez zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek oraz uproszczenie schematu przyjmowania leków, • wśród preferowanych połączeń wyróżniono: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitory RAAS (inhibitory ACE lub leki z grupy ARB) + diuretyki, ○ inhibitory ACE lub leki z grupy ARB w połączeniu z CCB; • wśród akceptowalnych (częściowo dopełniające się działanie lub ryzyko działań niepożądanych w niektórych grupach pacjentów) połączeń wymieniono: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitor reniny + leki z grupy ARB lub diuretyki, ○ leki z grupy CCB i diuretyki,

- β -blokery + diuretyki,
- diuretyki tiazydowe + diuretyki oszczędzające potas,
- leki z grupy CCB + β -blokery;
- do niezalecanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego kombinacji należą połączenia:
 - inhibitorów ACE + leków z grupy ARB,
 - inhibitory RAAS + β -blokery,
 - β -blokery + leki działające centralnie (np. klonidyna, α -metyldopa);
- u większości pacjentów (nawet tych z nadciśnieniem 1 stopnia) warto rozpoczynać terapię od więcej niż 1 leku, ponieważ zwiększa to prawdopodobieństwo szybkiego osiągnięcia odpowiedzi, co może mieć znaczenie dla dalszego leczenia,
- stosowanie leków złożonych można rozważyć u pacjentów:
 - już na początku terapii, kiedy konieczna jest terapia wielolekowa,
 - kiedy ciśnienie opanowano jedynie częściowo poprzez monoterapię,
 - jako substytut identycznej kombinacji leków podawanej dotychczas pacjentowi oddzielnie;
- zalety stosowania leków złożonych:
 - wygoda wpływa na łatwość dostosowania się do zaleceń lekarza,
 - szybkie osiągnięcie redukcji ciśnienia w sposób bezpieczny, skuteczny i dobrze tolerowany;
- wady stosowania leków złożonych:
 - w niektórych przypadkach stosowanie leków złożonych może zwiększać koszty leczenia (gdy FDC w przeciwieństwie do swoich składowych nie występuje w generycznej postaci),
 - może dojść zmiany farmakokinetyki podawanych leków.

1.1.7.3 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

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

1.1.7.3.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

1.1.7.3.1.1 Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Alortia® (losartan potasowy + amlodypina bezylanu) nie był oceniany przez Agencję pod kątem objęcia refundacją we wskazaniu leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

1.1.7.3.1.2 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

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

1.1.7.3.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

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

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;

- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Danish Medicines Agency – Dania;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji dotyczącej stosowania preparatu leczniczego Alortia® w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

1.2 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie URPL.

1.2.1 Alortia® (losratan potasowy+amlodypina bezylanu)

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Losartan potasowy+amlodypina bezylanu
Opatentowane nazwy handlowe	Alortia®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i antagonistów wapnia C09DB06
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana.

50 mg + 5 mg: brązowawopomarańczowe, owalne (15 mm x 7 mm), lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane

50 mg + 10 mg: czerwono-brązowe, owalne (15 mm x 7 mm), lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane

100 mg + 5 mg: różowe, owalne (18 mm x 9 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane

100 mg + 10 mg: jasno-brązowo-żółte, owalne (18 mm x 9 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane

Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Produkt leczniczy Alortia jest wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Mechanizm działania

Losartan

Angiotensyna II, charakteryzująca się silnymi właściwościami obkurczającymi naczynia krwionośne, jest podstawowym czynnym hormonem w układzie renina-angiotensyna i pełni istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia. Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT1 występującym w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wiele istotnych biologicznie działań, między innymi skurcz naczyń krwionośnych oraz wydzielanie aldosteronu. Angiotensyna II stymuluje również proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan aktywnie blokuje receptor AT1. Zarówno in vivo, jak i in vitro losartan oraz jego czynny farmakologicznie metabolit kwasu karboksylowego E-3174 blokują wszystkie biologicznie znaczące działania angiotensyny II, bez względu na źródło czy drogę syntezy.

Losartan nie wywołuje działania agonistycznego ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych istotnych dla procesu regulacji układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje konwertazy angiotensyny (ACE) - kininazy II, enzymu powodującego rozpad bradykininy. W rezultacie nie następuje nasilenie działań niepożądanych zależnych od bradykininy.

Podczas leczenia losartanem usunięcie negatywnego wpływu angiotensyny II na uwalnianie reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza (ang. PRA). Zwiększenie PRA skutkuje zwiększeniem stężenia angiotensyny II w osoczu. Pomimo zwiększenia tych wartości, przeciwnadciśnieniowe działanie oraz zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu utrzymują się, wskazując na skuteczną blokadę receptora angiotensyny II. Po zakończeniu terapii losartanem, wartości PRA i stężenie angiotensyny II w ciągu trzech dni zmniejszają się do wartości początkowych.

Zarówno losartan, jak i jego główny czynny metabolit wykazują dużo większe powinowactwo do receptora AT1 niż AT2. Czynny metabolit wykazuje aktywność od 10 do 40 razy większą od losartanu w odniesieniu do takiej samej masy obu substancji.

Amlodypina

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (bloker wolnych kanałów wapniowych lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim efekcie rozluźnienia mięśni gładkich naczyń.

Dawkowanie i sposób dawkowania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Alortia to 1 tabletkę na dobę. Nie należy stosować produktu złożonego podczas rozpoczynania leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem złożonym Alortia, ciśnienie tętnicze musi być odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego podawania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych. Dawkę produktu leczniczego Alortia należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych, przyjmowanych w momencie rozpoczęcia podawania produktu złożonego.

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

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zazwyczaj stosowane dawkowanie, jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. Amlodypina stosowana w podobnych dawkach jest równie dobrze tolerowana przez pacjentów w podeszłym wieku, jak i pacjentów młodszych. Dostosowanie dawki losartanu w przypadku pacjentów w podeszłym wieku zazwyczaj nie jest konieczne, jednak należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg losartanu u pacjentów w wieku powyżej 75lat.

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznacyniową (np. leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych) należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od 25 mg losartanu raz na dobę.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej produktu leczniczego Alortia. Ponieważ zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem zaburzenia czynności nerek, zaleca się zwykłe dawkowanie. Amlodypiny nie można usunąć podczas dializy. U pacjentów

z zaburzeniami czynności nerek oraz poddawanych hemodializoterapii nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej losartanu.

Produkt leczniczy Alortia jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć stosowanie mniejszej dawki losartanu. Brak doświadczeń terapeutycznych w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dotychczas nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby; należy więc zachować ostrożność określając dawkę u tych pacjentów oraz rozpocząć leczenie od najmniejszej zalecanej dawki. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Alortia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alortia u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Alortia można przyjmować niezależnie od posiłków. Zaleca się popijanie tabletek wodą.

1.3 Komparatory

Rozdział prezentuje komparatory dla leku Alortia® w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich doboru.

1.3.1 Uzasadnienie doboru komparatorów

Wytyczne oceny technologii medycznych (wersja 2.1²⁵) wskazują, że komparatorem dla ocenianej interwencji musi być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

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

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

Wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

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

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, Alortia® może być stosowana w leczeniu zastępczym u pacjentów, których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane

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

podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Alortia® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu losartanu i amlodypiny w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Alortia®. Podobną strategię przyjęła AOTM w Analizie Weryfikacyjnej produktu leczniczego Egiramlon®, która zgodnie z ChPL i opiniami ekspertów, oparta została na podstawowym porównaniu tego leku z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami amlodypiny i rampirilu (substancje aktywne wchodzące w skład leku Egiramlon®).²⁶ Zarówno losartan, jak i amlodypina są obecnie refundowane w Polsce we wskazaniu leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego (Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2014 r.).²⁷

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

1.3.2.1 Losartan potasowy*

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Losartan potasowy
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	antagoniści angiotensyny II (C09CA01)

Podmioty odpowiedzialne właściwie dla technologii opcjonalnych zarejestrowanych w Polsce†

Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy
<u>Apo-Lozart</u>	Apotex Europe
<u>Cozaar</u>	MSD Polska
<u>Lakea</u>	Sandoz
<u>Loreblok</u>	Orion Corporation
<u>Lorista</u>	Krka, Inpharm, Forfarm, Delfarma
<u>Losacor</u>	Biofarm
<u>Losagen</u>	Generics (UK)
<u>Losargamma</u>	Worwag Pharma
Losarlic (12,5;50;100)	Liconsa, Liberacion Controlada de Sustancias Activas s.a
<u>Losartan Arrow</u>	Arrow Poland
<u>Losartan Bluefish</u>	Bluefish Pharmaceuticals
Losartan Kalium Jubilant	Jubilant Pharmaceuticals

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

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

<u>Losartan Krka</u>	Krka
<u>Losartan Pfizer</u>	Pfizer Europe MA EEIG
Losartan Tecnimede	Tecnimede-sociedade Tecnico-medicinal
Losartan-1A Pharma	1a Pharm
Losartanum 123ratio	123ratio
<u>Losartic</u>	Teva Pharmaceuticals
Lostanorm	+Pharma Arzneimittel
Lozap 50	Zentiva, Delfarma,
<u>Presartan</u>	ICN Polfa Rzeszów
<u>Rasoltan 50</u>	Actavis
<u>Sarve 50mg</u>	Farma Projekt
<u>Sortabax</u>	Ranbaxy
<u>Stadazar</u>	Stada Arzneimittel
Tenlosar	Mylan
<u>Xartan</u>	Adamed
Zeprez	Alkaloid-INT

Losartan w chwili obecnej jest refundowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (grupa limitowa: 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone). Limit w grupie wyznacza preparat Loreblok HCT (EAN: 5909990778843) i limit ten wynosi 14,42 PLN. Odpłatność dla wszystkich preparatów losartanu wynosi 30% limitu. W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania preparatów losartanu (na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 24.06.2014).²⁷

Tabela 3. Sposób i poziom finansowania preparatów losartanu.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Apo-Lozart, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990702886	15,56	13,64	30%	6,01
Cozaar, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990674411	17,38	13,64	30%	7,83
Cozaar, tabl. powł., 100 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991073428	32,95	27,27	30%	13,86
Lakea, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991108212	18,55	14,61	30%	8,32
Loreblok, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990770601	11,59	11,59	30%	3,48
Lorista, tabl. powł., 100 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990638659	27,27	27,27	30%	8,18
Lorista, tabl. powł., 50 mg	56 tabl.	5909990649112	29,86	27,27	30%	10,77
Lorista, tabl. powł., 50 mg	84 tabl. (6 blist.po 14 szt.)	5909990649129	34,57	34,57	30%	10,37
Lorista, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990818914	14,44	13,64	30%	4,89
Losacor, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991055110	16,56	14,61	30%	6,33
Losagen, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990639885	11,15	11,15	30%	3,35
Losargamma, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. powł.	5909990947164	11,59	11,59	30%	3,48
Losartan Arrow, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	5909990769452	12,39	12,39	30%	3,72
Losartan Bluefish, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990760770	11,15	11,15	30%	3,35
Losartan KRKA, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	5909990956647	14,44	13,64	30%	4,89
Losartan KRKA, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990956654	15,37	14,61	30%	5,14
Losartanum 123ratio, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990862238	15,15	14,61	30%	4,92
Losartic, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990621439	18,39	13,64	30%	8,84
Lozap 50, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909990573905	19,57	14,61	30%	9,34
Presartan, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990724345	13,53	13,53	30%	4,06
Presartan, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990724352	29,02	29,02	30%	8,71
Rasoltan 50, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990085644	11,15	11,15	30%	3,35
Sarve 50 mg, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990045594	16,12	13,64	30%	6,57
Sortabax, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990766673	12,04	12,04	30%	3,61
Sortabax, tabl. powł., 100 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990766680	22,51	22,51	30%	6,75
Stadazar, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990079575	11,59	11,59	30%	3,48
Xartan, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990481118	25,98	14,61	30%	15,75

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane

Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

Pozostałe wskazania w jakich zarejestrowany jest preparat Cozaar®:

- Leczenie chorób nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę, jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego,
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca (u dorosłych pacjentów), gdy leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) nie jest właściwe z powodu występowania złej tolerancji, zwłaszcza kaszlu, lub przeciwwskazania. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan został ustabilizowany podczas stosowania inhibitora ACE, nie należy zmieniać leczenia na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca u pacjentów powinna wynosić $\leq 40\%$, a ich stan kliniczny powinien być ustabilizowany podczas leczenia zgodnego ze standardami dla przewlekłej niewydolności serca,
- Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG.

Mechanizm działania

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT1). Angiotensyna II, lek o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorami AT1 występującymi w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wiele istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa i podtrzymująca u większości pacjentów wynosi 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 3 do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów korzystne może być zwiększenie dawki do 100 mg raz na dobę (rano). Losartan można stosować

w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazylem).

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi, po pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Losartan można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. lekami moczopędnymi, antagonistami wapnia, alfa- lub beta-adrenolitykami oraz lekami działającymi ośrodkowo), a także z insuliną i innymi często stosowanymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (np. pochodnymi sulfonilomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

W przypadku pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych) należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej wynoszącej 25 mg raz na dobę. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów dializowanych. Należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego powodu losartan jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Chociaż u pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg, dostosowanie dawki u osób w wieku podeszłym nie jest zazwyczaj konieczne.

Sposób podawania

Tabletki zawierające losartan należy połykać, popijając szklanką wody.

Tabletki zawierające losartan można przyjmować niezależnie od posiłków.

1.3.2.2 Amlodypina

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

Podmioty odpowiedzialne właściwie dla technologii opcjonalnych zarejestrowanych w Polsce*

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

Amlodypina w chwili obecnej jest refundowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (grupa limitowa: 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny). Limit w grupie wyznacza preparat Amlonor (EAN: 5909990642618) i limit ten wynosi 7,57 PLN. Odpłatność dla wszystkich preparatów amlodypiny wynosi 30% limitu. W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania preparatów amlodypiny (na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 24.06.2014).²⁷

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

Tabela 4. Sposób i poziom finansowania preparatów amlodypiny.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Adipine, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642267	14,45	14,45	30%	4,34
Adipine, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642311	7,8	7,29	30%	2,7
Agen 10, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909991067540	27,52	27,52	30%	8,26
Agen 10, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991099022	16,15	14,57	30%	5,95
Agen 5, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909991067533	14,56	14,56	30%	4,37
Agen 5, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991098926	8,25	7,29	30%	3,15
Aldan, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008635	6,76	6,76	30%	2,03
Aldan, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008734	12,19	12,19	30%	3,66
Alneta, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909991067977	7,8	7,29	30%	2,7
Alneta, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909991068073	15,02	14,57	30%	4,82
Amlaxopin, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990752690	6,95	6,95	30%	2,09
Amlaxopin, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990752720	12,97	12,97	30%	3,89
Amlodipine Aurobindo, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990954254	6,05	6,05	30%	1,82
Amlodipine Aurobindo, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990955008	11,5	11,5	30%	3,45
Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990800469	6,1	6,1	30%	1,83
Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990800551	11,62	11,62	30%	3,49
Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721580	7,23	7,23	30%	2,17
Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721603	13,03	13,03	30%	3,91
Amlomyl, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990842476	6,39	6,39	30%	1,92
Amlomyl, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990842698	12,19	12,19	30%	3,66
Amlonor, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642618	7,57	7,29	30%	2,47
Amlonor, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642625	14,57	14,57	30%	4,37
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048977	18,42	14,57	30%	8,22
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997213699	13,89	13,89	30%	4,17
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997218090	13,27	13,27	30%	3,98
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048939	10,56	7,29	30%	5,46
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997213675	7,8	7,29	30%	2,7
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997218113	7,52	7,29	30%	2,42
Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990799718	14,49	7,29	30%	9,39
Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990799817	20,57	14,57	30%	10,37
Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565993	15,59	14,57	30%	5,39
Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565986	8,07	7,29	30%	2,97

Cardilopin, tabl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907311	5,63	3,64	30%	3,08
Cardilopin, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907410	7,8	7,29	30%	2,7
Cardilopin, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907519	15,02	14,57	30%	4,82
Finamlox, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990794430	7,23	7,23	30%	2,17
Finamlox, tabl., 10 mg	30 tabl. (blist.)	5909990794461	15,47	14,57	30%	5,27
Normodipine, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990993017	7,8	7,29	30%	2,7
Normodipine, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990993116	15,02	14,57	30%	4,82
Tenox, tabl., 5 mg	90 tabl.	5909990421824	23,15	21,86	30%	7,85
Tenox, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963010	8,25	7,29	30%	3,15
Tenox, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963119	15,92	14,57	30%	5,72
Vilpin, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990621217	7,92	7,29	30%	2,82
Vilpin, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991042912	15,02	14,57	30%	4,82

Postać farmaceutyczna

Tabletki.

Wskazania do stosowania

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

Mechanizm działania

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

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

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

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

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

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

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

stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze stopniem uszkodzenia nerek, dlatego zaleca się normalny schemat dawkowania.

Sposób podawania

Tabletki do podawania doustnego.

1.4 Oceniane punkty końcowe

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

SKUTECZNOŚĆ

W zakresie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego,
- średnia zmiana ciśnienia skurczowego,
- odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia)

BEZPIECZEŃSTWO

W zakresie bezpieczeństwa oceniano takie punkty końcowe, jak:

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

2 Cel pracy

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

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.*
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> Alortia® (losartan potasowy + amlodypina bezylanu)[†]
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami losartanu i amlodypiny[‡]
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiedź na leczenie jakość życia <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym, zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim, zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim, zgon.

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

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

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

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

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

W trakcie poszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data poszukiwania baz danych to 19.05.2014. Dodatkowo przeprowadzono aktualizację poszukiwania w dniu 24.07.2014, ale nie zidentyfikowano prac spełniających kryteria włączenia do opracowania. Strategię poszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w aneksie 1.

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

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

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

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

- Badana populacja:
 - pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.
- Badana interwencja:
 - preparat złożony losartan potasowy + amlodypina w dawkach (amlodypina/losartan):
 - 5/50 mg
 - 10/50 mg
 - 5/100 mg
 - 10/100 mg
- Komparatory:
 - terapia skojarzona oddzielnymi preparatami losartanu i amlodypiny.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - W zakresie skuteczności:
 - średnia zmiana ciśnienia skurczowego,
 - średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego,
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiagających docelową wartość ciśnienia)
 - W zakresie bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane ogółem,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
 - zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym,
 - zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim,
 - zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim,
 - zgony.
- Metodyka badania:
 - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją.

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

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

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

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

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

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

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

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

3.2 Strategia analizy badań

3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$; $p < 0,1$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD – *mean difference*, pojedyncze badanie) bądź średniej ważonej różnicy (WMD – *weighted mean difference*, jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza Excel 2010.

3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

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

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

W toku przeszukiwań baz danych 606 tytułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. W związku z faktem, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących preparat złożony z terapią skojarzoną, a także w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, wzorując się na analizie weryfikacyjnej AOTM dotyczącej leku Egiramlon,²⁶ przeprowadzono ponowne przeszukiwanie baz danych szukając prac porównujących skuteczność preparatu Alortia z amlodypina lub losartanem w monoterapii. Po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 16 tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 4 opracowania pierwotne, które dotyczyły 4 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego losartanu + amlodypina włączono:

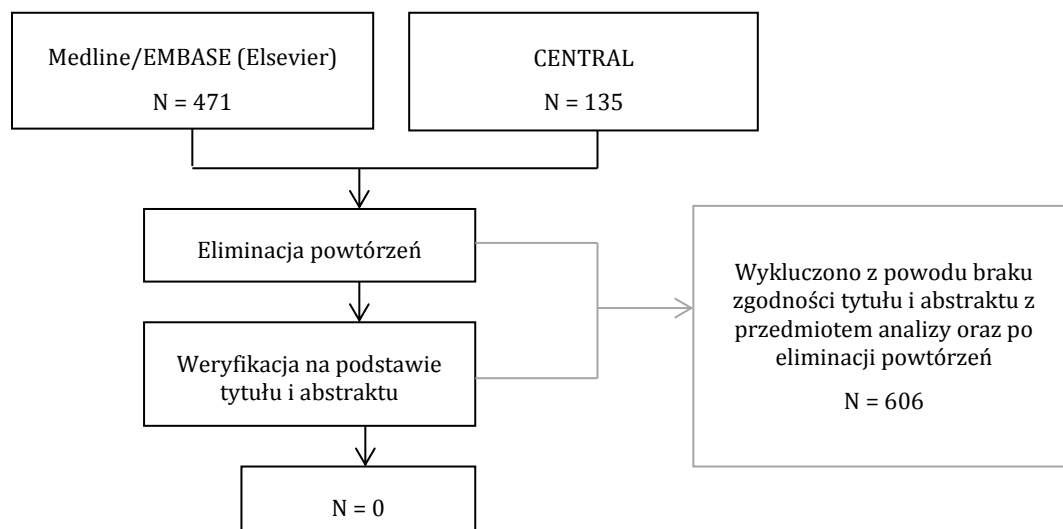
- 1 pracę dotyczącą badania klinicznego porównującego preparat złożony z losartanem w dawce identycznej jak w preparacie złożonym,
- 1 pracę dotyczącą badania klinicznego porównującego preparat złożony z amlodypiną w dawce większej niż w preparacie złożonym,
- 1 pracę dotyczącą badania klinicznego porównującego preparat złożony z amlodypiną w dawkach niższych, wyższych lub identycznych jak w preparacie złożonym,
- 1 pracę dotyczącą badania klinicznego porównującego preparat złożony we wszystkich dawkach zgodnych z zarejestrowanymi w ChPL z odpowiadającymi im monoterapiami (8 porównań).

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej porównania preparatu złożonego losartan+amlodypina i terapii amlodypiną i losartanem dawkowanymi oddzielnie w leczeniu nadciśnienia pierwotnego o charakterze systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

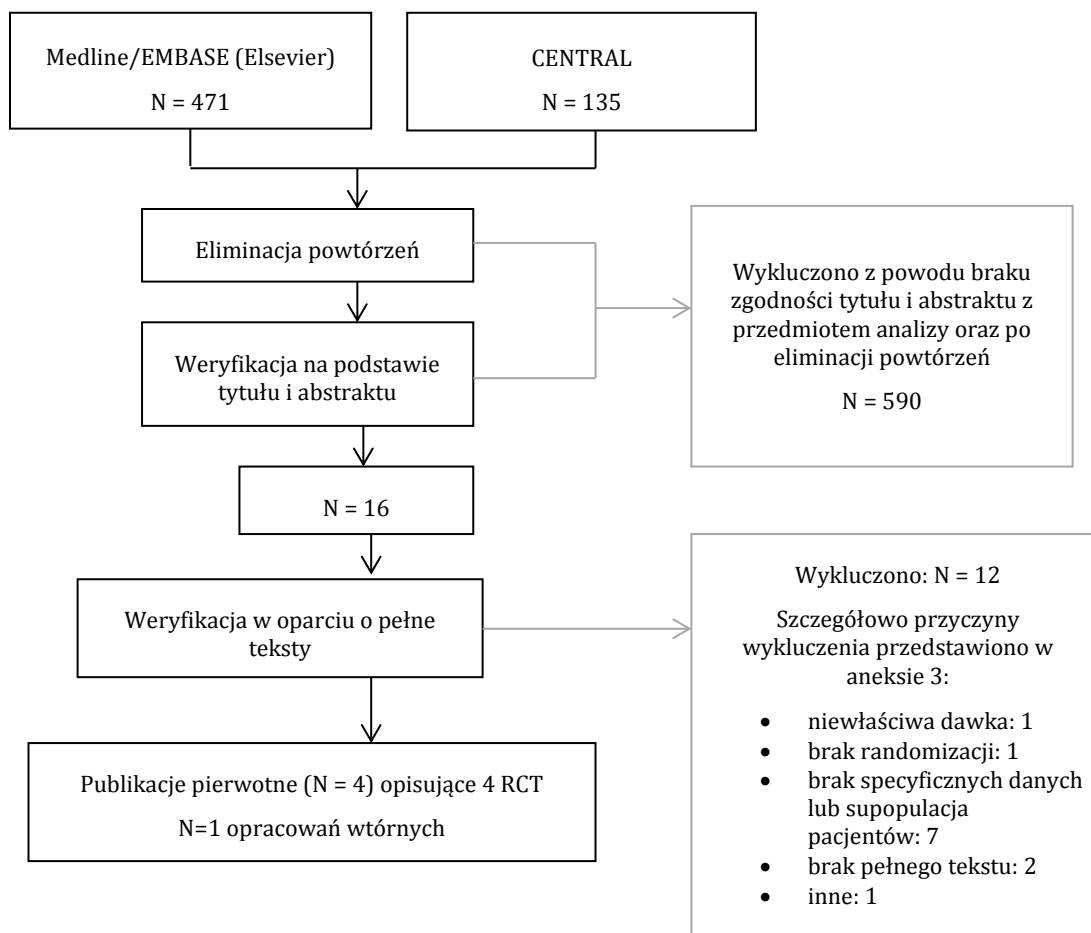
Na stronie ClinicalTrials.gov nie odnaleziono żadnego badania randomizowanego, dla którego opublikowano by wyniki.

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

Rysunek 2. Selekcja prac włączonych do opracowania – vs amlodypina i losartan



Rysunek 3. Selekcja prac włączonych do opracowania – vs amlodypina lub losartan



4.2 Opracowania wtórne

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy, która miałaby charakter przeglądu systematycznego, dotyczącej porównania preparatu złożonego losartan+amlodypina z amlodypiną i losartanem dawkowanymi oddzielnie w leczeniu nadciśnienia pierwotnego.

4.3 Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych

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

4.3.1 Ryzyko błędu systematycznego – ocena wg kryteriów Cochrane

Poniżej przedstawiono analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach z podziałem na następujące typy błędów:

- błąd selekcji (selection bias);
- błąd wykonania (performance bias);
- błąd detekcji (detection bias);
- błąd utraty (attrition bias);
- błąd raportowania (reporting bias).

Przedstawiono także ogólną ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego dla poszczególnych badań.

Ryzyko oceniano zgodnie z kryteriami opisanymi w podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions wersja 5.1.0 uaktualniona w marcu 2011). Szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach przedstawiono w aneksie 9.

4.3.1.1 Błąd selekcji (selection bias)

Wszystkie badania włączone do analizy określono jako randomizowane, lecz w żadnym przypadku nie wskazano zastosowanej metody randomizacji. Opis procesu poprawnego ukrycia kodu randomizacji został zidentyfikowany w większości publikacji (Hong 2012, Kim 2011, Park 2012). Ze względu na brak opisu metody randomizacji, ryzyko wynikające z nieprawidłowości randomizacji określono jako nieznanne.

4.3.1.2 Błąd wykonania (performance bias)

Choć wszystkie badania dołączone do analizy określone są jako „double-blind”, tylko częściowo wskazano (najczęściej nie wprost), która grupa była zaślepiona – w badaniach Hong 2012 i Kim 2011 – pacjenci i lekarze, w badaniu Kang 2012 – pacjenci. Z opisu metodyki badania Kang 2012 można jednak pośrednio wnioskować o zaślepieniu także lekarzy. W związku z powyższym, we wszystkich wymienionych badaniach ryzyko błędu wynikające z braku lub niepoprawnego zaślepienia badaczy i badanych określono jako niskie. W opisie badania Park 2012 brak jest szczegółowych informacji opisujących zaślepienie, dlatego też ryzyko opisano jako nieznanne.

4.3.1.3 Błąd detekcji (detection bias)

W większości publikacji brak jest jakichkolwiek informacji w opisie badań na temat zaślepienia oceny wyników końcowych. Mimo to, ze względu na naturę analizowanych

punktów końcowych ściśle związanych z pomiarem ciśnienia, można założyć, że ryzyko wynikające z błędu detekcji jest niskie.

4.3.1.4 Błąd utraty (attrition bias)

Analizę wyników we właściwie zdefiniowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) przeprowadzono w większości badań (analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzano na grupie wszystkich randomizowanych pacjentów lub na grupie, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę). W przypadku badania Kang 2012 nie opisano, na jakiej grupie przeprowadzona została analiza skuteczności, jednakże ze względu na fakt, że zakwalifikowano do niej prawie wszystkich pacjentów randomizowanych (nie uwzględniono 2 pacjentów, przy czym nie podano przyczyny odrzucenia dla jednego z nich) przyjęto, że ryzyko związane z tym parametrem jest niskie dla wszystkich badań.

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z dużą utratą pacjentów z obserwacji (niekompletne dane zaadresowane) we wszystkich badaniach określono również jako niskie, ze względu na ogólnie niewielki odsetek pacjentów opuszczających poszczególne grupy, niewpływający na wyniki pierwszorzędownego punktu końcowego w poszczególnych badaniach.

4.3.1.5 Błąd raportowania (reporting bias)

We wszystkich badaniach ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem (relacja między zadeklarowanymi w projekcie badania punktami końcowymi a faktycznie zaraportowanymi) określono jako niskie.

4.3.1.6 Ocena ogólna

W przypadku wszystkich włączonych do analizy badań przyjęto ogólne nieznanne ryzyko błędu systematycznego, przede wszystkim ze względu na brak opisu zastosowanej metody randomizacji, co oznacza, że w badaniach tych może występować potencjalny błąd selekcji. W przypadku badań Park 2012 i Kang 2011 nieznanne ryzyko występowało także w pojedynczych innych składowych oceny - patrz aneks 9.

4.3.2 Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad

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

Badanie Hong 2012

Badanie Hong 2012 porównujące preparat złożony amlodypina 5 mg + losartan 100 mg z losartanem w dawce 100 mg miało niskie ryzyko błędu systematycznego – uzyskało 4 punktów w pięciostopniowej skali Jadad. Utrata jednego punktu wynika z braku bezpośrednich informacji na temat zaślepienia randomizacji.

Badanie Kang 2011

Badanie Kang 2011 porównujące preparat złożony amlodypina 5 mg + losartan 50 mg z amlodypiną w dawce 10 mg miało niskie ryzyko błędu systematycznego – uzyskało 4 punkty w pięciostopniowej skali Jadad. Utrata jednego punktu wynika z braku bezpośrednich informacji na temat zaślepienia randomizacji.

Badanie Kim 2011

Badanie Kim 2011 porównujące preparat złożony amlodypina + losartan z amlodypiną (dawki zmieniane w trakcie badania u części pacjentów) miało niskie ryzyko błędu systematycznego – uzyskało 4 punktów w pięciostopniowej skali Jadad. Utrata jednego punktu wynika z braku bezpośrednich informacji na temat zaślepienia randomizacji.

Badanie Park 2012

Badanie Park 2012 porównujące preparat złożony amlodypina + losartan z monoterapiami opartymi na losartanie bądź amlodypinie w dawkach odpowiadających tym w preparacie złożonym miało umiarkowane ryzyko błędu systematycznego – uzyskało 3 punkty w pięciostopniowej skali Jadad. Utrata jednego punktu wynika z braku bezpośrednich informacji na temat metody zaślepienia pacjentów, lekarzy i ewentualnie innych osób biorących udział w ocenie wyników. Utrata kolejnego punktu wynika z braku bezpośrednich informacji na temat zaślepienia randomizacji.

Podsumowując, wszystkie włączone do przeglądu badania miały umiarkowane lub niskie ryzyko błędu systematycznego – 3 badania uzyskały 4 punkty w skali Jadad, 1 badanie – 3 punkty w skali Jadad.

Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali JADAD.

Badanie	Randomizacja	Opis metody zaślepienia	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Hong 2012	1	0	1	1	1	4
Kang 2011	1	0	1	1	1	4
Kim 2011	1	0	1	1	1	4
Park 2012	1	0	1	0	1	3

5 Analiza wyników badań pierwotnych

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

- monoterapii z wykorzystaniem losartanu lub amlodypiny,
- monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny,
- monoterapii z wykorzystaniem losartanu,
- monoterapii z wykorzystaniem losartanu lub amlodypiny w dawkach identycznych jak te wchodzące w skład leku złożonego.

5.1 Preparat złożony vs monoterapia

Do porównania preparatu złożonego amlodypina/losartan w odniesieniu do monoterapii prowadzonej z wykorzystaniem amlodypiny lub losartanu włączono cztery randomizowane badania kliniczne zidentyfikowane w procesie przeszukiwania baz danych – Hong 2012, Kang 2011, Kim 2011 i Park 2012.

5.1.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności produktu złożonego amlodypina/losartan w odniesieniu do monoterapii (z wykorzystaniem amlodypiny lub losartanu) pod względem następujących punktów końcowych:

- średnia zmiana DBP – 4 i 8 tyg. (2 i 6 tyg. w przypadku badania Kim 2011),
- średnia zmiana SBP – 4 i 8 tyg. (2 i 6 tyg. w przypadku badania Kim 2011),
- odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

5.1.1.1 Średnia zmiana DBP w 4 i 8 tygodniu leczenia

Metaanaliza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w zakresie redukcji ciśnienia rozkurczowego DBP w 4. (2.) tygodniu obserwacji w stosunku do grup przyjmujących monoterapię z wykorzystaniem amlodypiny bądź losartanu – patrz tabela i rysunek poniżej. Wyniki istotne statycznie na korzyść preparatu złożonego otrzymano także w przypadku większości porównań składowych, z wyjątkiem tych prowadzonych względem grupy przyjmującej amlodypinę w dawce wyższej niż występująca w preparacie złożonym (mniejszy spadek ciśnienia rozkurczowego DBP w grupie przyjmującej preparat złożony – badanie Kang 2011) oraz

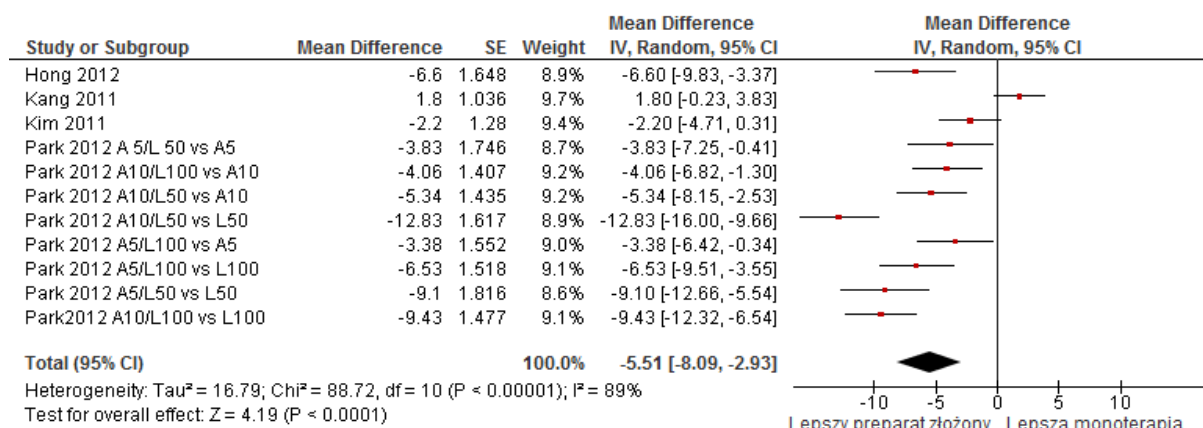
w badaniu Kim 2011, w którym pacjenci przyjmowali różne dawki amlodypiny, a wyniki podano zbiorczo dla 2 tygodnia obserwacji.

Tabela 6. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	Preparat złożony N	Monoterapia			WMD (95% CI)	Wartość p
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70					
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92					
Kim 2011 [^]	AML/LOS vs AML	73					
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					

* tylko w 2 badaniach podano wartości SD (Kang 2011 i Park 2012), w przypadku gdy nie tych wartości nie opublikowano, w obliczeniach korzystano z wartości p; [^] dane dla 2 tygodnia leczenia podane jako LSM (Least Square Mean).

Rysunek 4. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza



Metaanaliza wykazała istotnie statycznie większą skuteczność preparatu złożonego w zakresie redukcji ciśnienia rozkurczowego DBP w stosunku do grup otrzymujących monoterapię z wykorzystaniem amlodypiny bądź losartanu również w 8. (6.) tygodniu obserwacji – patrz poniższe tabela i rysunek. Wyniki istotne statycznie na korzyść preparatu złożonego otrzymano także w przypadku większości porównań składowych.

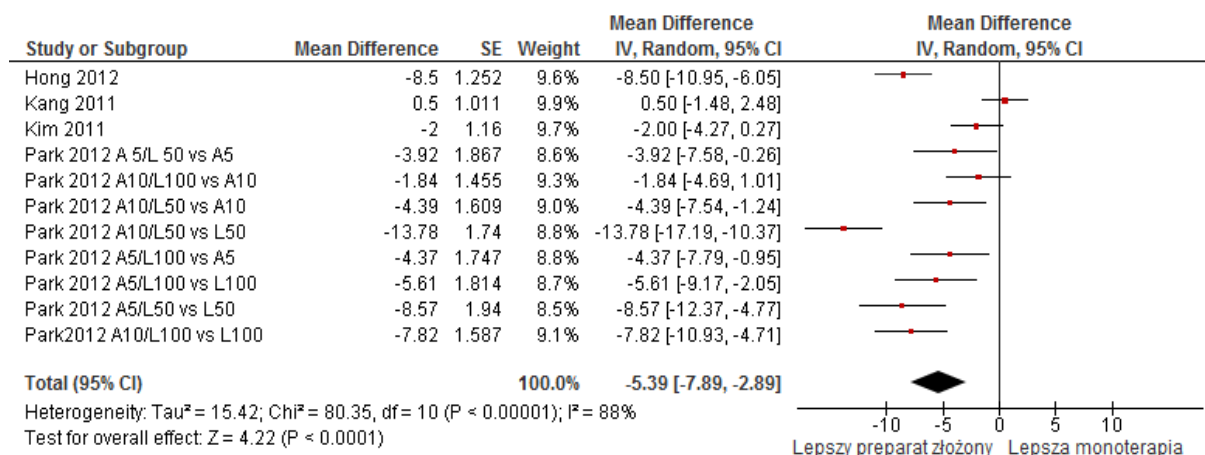
Tabela 7. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony		Monoterapia		WMD (95% CI)	Wartość p
		N					
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70					
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92					
Kim 2011 [^]	AML/LOS vs AML	73					
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41					

	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					

* w badaniu Kim 2011 nie podano wartości SD, w obliczeniach korzystano z wartości p; ^ dane dla 6 tygodnia leczenia podane jako LSM (Least Square Mean).

Rysunek 5. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.



5.1.1.2 Średnia zmiana SBP w 4 i 8 tygodniu leczenia

Metaanaliza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w zakresie redukcji wartości ciśnienia skurczowego SBP w 4. (2.) tygodniu obserwacji w stosunku do grup otrzymujących monoterapię z wykorzystaniem amlodypiny bądź losartanu – patrz tabela i rysunek poniżej. Wyniki istotne statycznie na korzyść preparatu złożonego otrzymano także w przypadku większości porównań składowych.

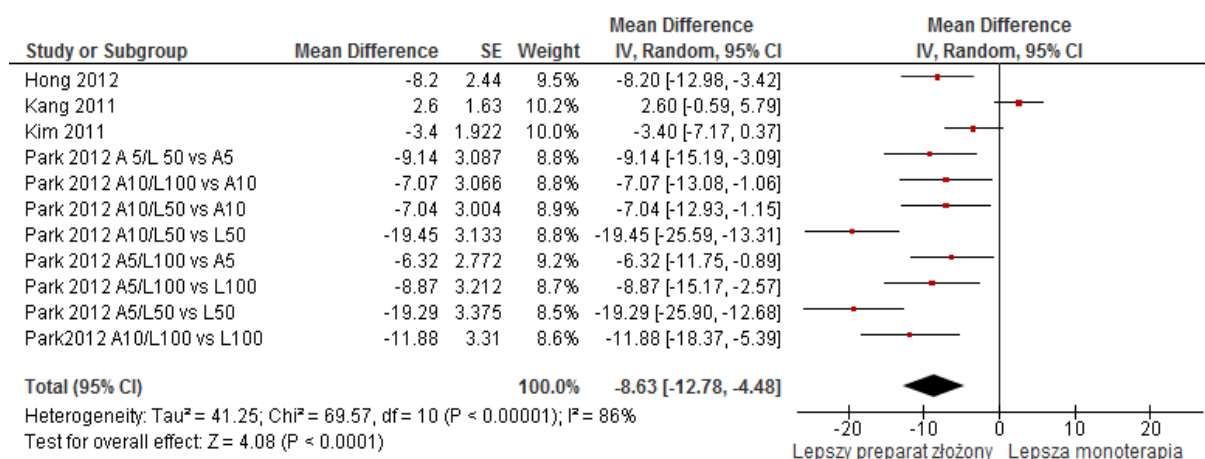
Tabela 8. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony			Monoterapia			WMD (95% CI)	Wartość p
	Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	N							
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70							
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92							
Kim 2011 [^]	AML/LOS vs AML	73							
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38							

AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38					
AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41					
AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					
AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43					
AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43					
AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41					
AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					
[Redacted]						

* tylko w niektórych badaniach podano wartości SD (Kang 2011 i Park 2012), w przypadku, gdy tych wartości nie opublikowano, w obliczeniach korzystano z wartości p; ^ dane dla 2 tygodnia leczenia podane jako LSM (Least Square Mean); w publikacji wynik nieistotny statystycznie (p=0,0742).

Rysunek 6. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.



Również w 8. (6.) tygodniu obserwacji uzyskano w metaanalizie wynik świadczący o istotnie statystycznie większej skuteczności w zakresie redukcji ciśnienia skurczowego SBP w grupach przyjmujących preparat złożony w stosunku do grup otrzymujących monoterapię wykorzystującą amlodypinę bądź losartan – patrz poniższe tabela i rysunek.

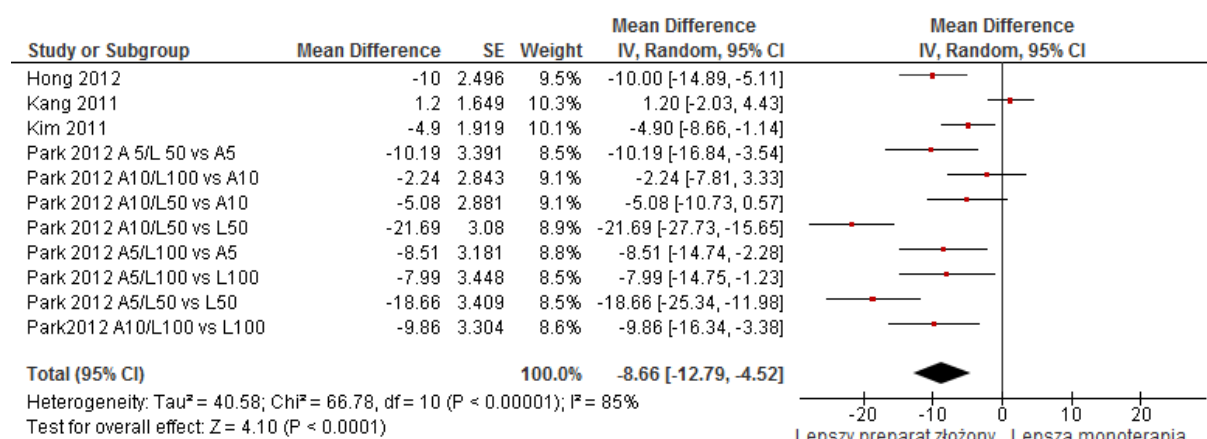
Tabela 9. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia – 8. (6.) tydzień leczenia.

Badanie	Porównanie		Preparat złożony		Monoterapia		WMD (95% CI)	Wartość p

Hong 2012*							
Kang 2011							
Kim 2011 [^] *							
Park 2012							

* tylko w niektórych badaniach podano wartości SD, w przypadku, gdy tych wartości nie opublikowano, w obliczeniach korzystano z wartości p; ^ dane dla 6 tygodnia leczenia podane jako LSM (Least Square Mean).

Rysunek 7. Średnia zmiana SBP– preparat złożony vs monoterapia – 8. (6.) tydzień leczenia.



5.1.1.3 Odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągniętych docelową wartość ciśnienia)*

Wyniki metaanalizy wskazują, że istotnie statycznie większy odsetek pacjentów osiągnął w 4. (2.) tygodniu obserwacji docelową wartość ciśnienia w grupach przyjmujących preparat złożony w stosunku do grup otrzymujących monoterapię z wykorzystaniem amlodypiny bądź losartanu – patrz tabela i rysunek poniżej. Wyniki istotnie statycznie na korzyść preparatu złożonego otrzymano także w przypadku porównań składowych z losartanem.

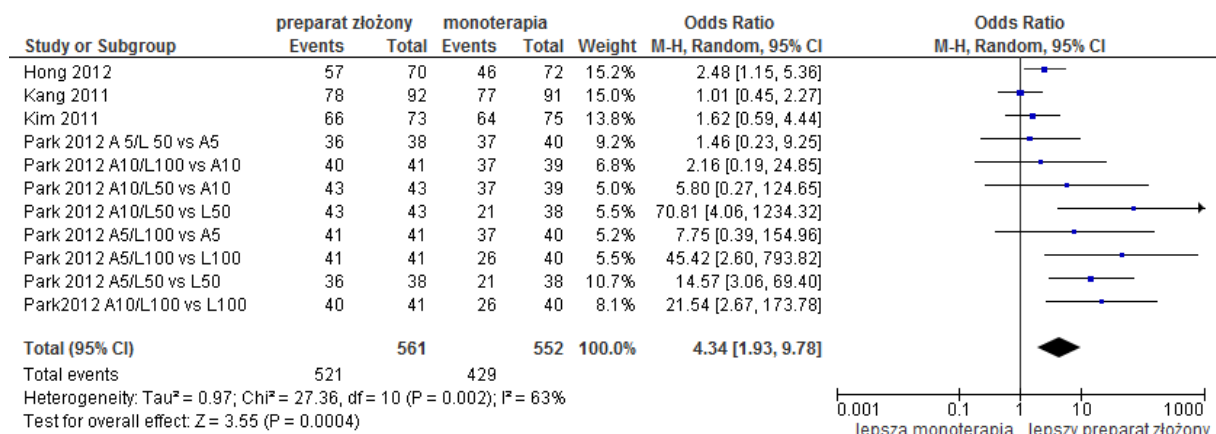
Tabela 10. Odsetek pacjentów osiągniętych docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N						
Hong 2012*	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70						
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92						
Kim 2011*	AML/LOS vs AML	73						
Park 2012**	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38						
	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38						
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41						
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41						
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43						
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43						
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41						
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41						

* wyliczone z procentów; ** odczytane z wykresu i wyliczone z procentów.

* osiągnięcie wartości SBP<140 mmHg lub DBP<90 mmHg lub spadek ciśnienia SBP>20 mmHg lub DBP>10 mmHg.

Rysunek 8. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.



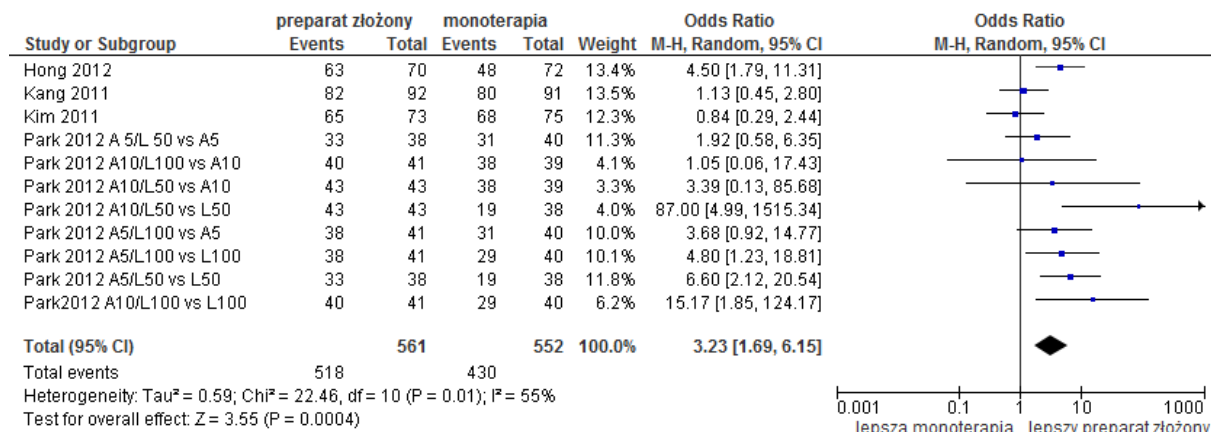
Również w przypadku tygodnia 8. (6.) metaanaliza wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia w grupach przyjmujących preparat złożony w stosunku do grup otrzymujących monoterapię wykorzystującą losartan bądź amlodypinę – patrz poniższe tabela i rysunek. Wyniki istotne statycznie uzyskano także w przypadku porównań składowych z losartanem.

Tabela 11. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
Hong 2012*	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70	█	█	█	█	█	█
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92	█	█	█	█	█	
Kim 2011*	AML/LOS vs AML	73	█	█	█	█	█	
Park 2012**	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38	█	█	█	█	█	
	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38	█	█	█	█	█	█
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41	█	█	█	█	█	
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41	█	█	█	█	█	█
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43	█	█	█	█	█	
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43	█	█	█	█	█	█
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41	█	█	█	█	█	

AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41							
* wyliczone z procentów; ** odczytane z wykresu i wyliczone z procentów;								

Rysunek 9. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.



5.1.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia preparatem złożonym w odniesieniu do monoterapii (z wykorzystaniem amlodypiny lub losartanu) analizowano pod względem częstości występowania (podczas 8 (6) tygodni obserwacji):

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym,
- zdarzeń niepożądanych o nasileniu średnim,
- zdarzeń niepożądanych o nasileniu dużym,
- śmierci.

Badanie Park 2012 zostało wyłączone z metaanalizy w większości porównań, ze względu na fakt, że wartości występowania poszczególnych podgrup zdarzeń niepożądanych opublikowane zostały w odniesieniu do ilości zdarzeń niepożądanych, a nie jak w przypadku pozostałych badań w stosunku do liczby pacjentów w grupie. Wyniki z tego badania przedstawiono w osobnych tabelach.

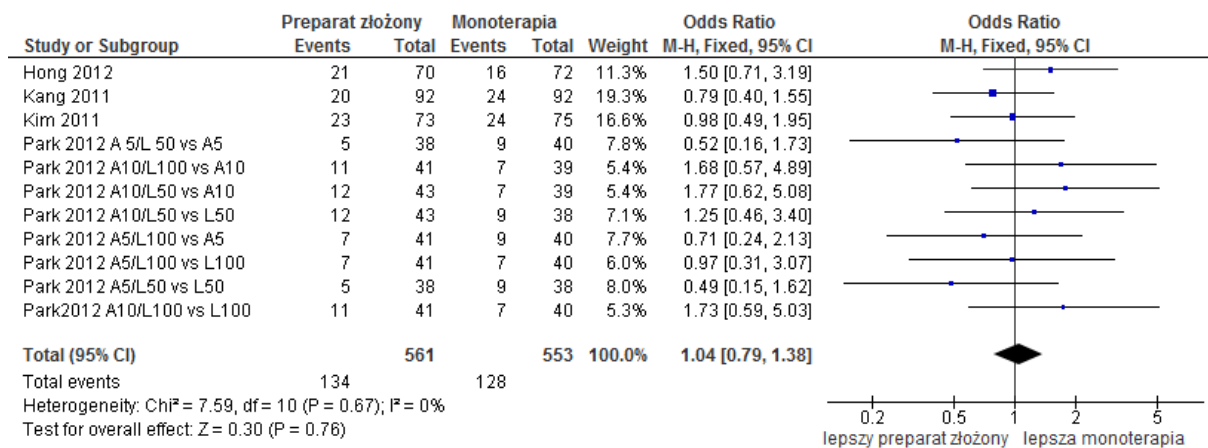
5.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupą pacjentów otrzymującą preparat złożony a grupą otrzymującą monoterapię – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane ogółem – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.

Badanie	Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
		N	█	█	█			
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70	█	█	█			
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92	█	█	█			
Kim 2011	AML/LOS vs AML	73	█	█	█			
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38	█	█	█			
	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38	█	█	█			
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41	█	█	█			
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41	█	█	█			
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43	█	█	█			
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43	█	█	█			
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41	█	█	█			
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41	█	█	█			

Rysunek 10. Zdarzenia niepożądane ogółem – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.



5.1.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą przyjmującą preparat złożony a grupą otrzymującą monoterapię, co potwierdzono metaanalizą – patrz poniższa tabela.

Tabela 13. Poważne zdarzenia niepożądane – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
		N						
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70						
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92						
Kim 2011	AML/LOS vs AML	73						

Rysunek 11. Poważne zdarzenia niepożądane – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.

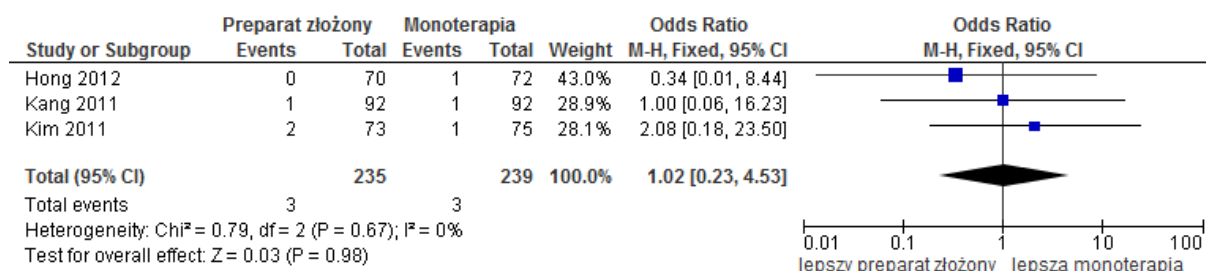


Tabela 14. Poważne zdarzenia niepożądane – preparat złożony vs monoterapia – badanie Park 2012.

Grupa	AML 5 mg/ LOS 50 mg	AML 5 mg/ LOS 100 mg	AML 10 mg/ LOS 50 mg	AML 10 mg/ LOS 100 mg	AML 5 mg	AML 10 mg	LOS 50 mg	LOS 100 mg
Liczba zdarzeń								

5.1.2.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia pomiędzy grupą przyjmującą preparat złożony a grupą otrzymującą monoterapię – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70	1 (1,4)	72	0 (0,0)	3,13 (0,13; 78,13)	0,4871	-
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92	0 (0,0)	92	2 (2,2)	0,20 (0,01; 4,13)	0,2945	-
Kim 2011	AML/LOS vs AML	73	2 (2,7)	75	0 (0,0)	5,28 (0,25; 111,88)	0,2855	-
Metaanaliza (fixed model)						1,31 (0,32; 5,32)	0,71	-

Rysunek 12. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.

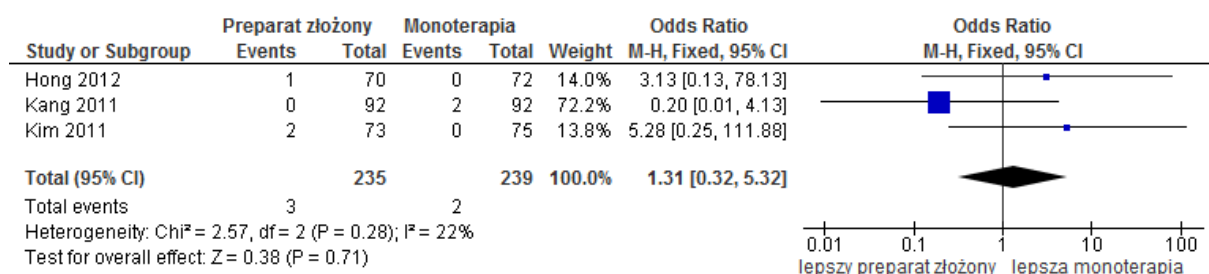


Tabela 16. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – preparat złożony vs monoterapia – badanie Park 2012.

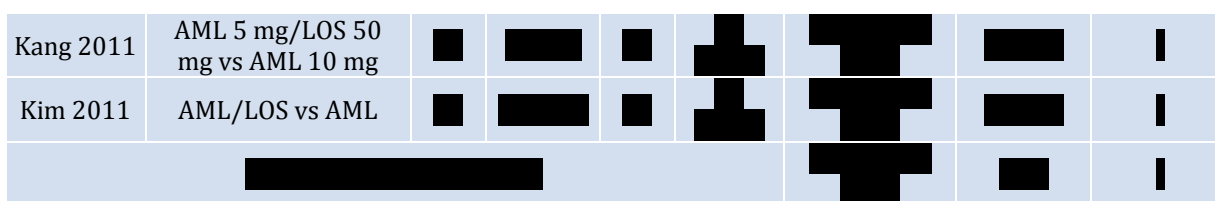
Grupa	AML 5 mg/LOS 50 mg	AML 5 mg/LOS 100 mg	AML 10 mg/LOS 50 mg	AML 10 mg/LOS 100 mg	AML 5 mg	AML 10 mg	LOS 50 mg	LOS 100 mg
Liczba zdarzeń	■	■	■	■	■	■	■	■

5.1.2.4 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Metaanaliza wyników dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą przyjmującą preparat złożony a grupą otrzymującą monoterapię – patrz poniższa tabela.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70	■	■	■	■	■	■



Rysunek 13. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.

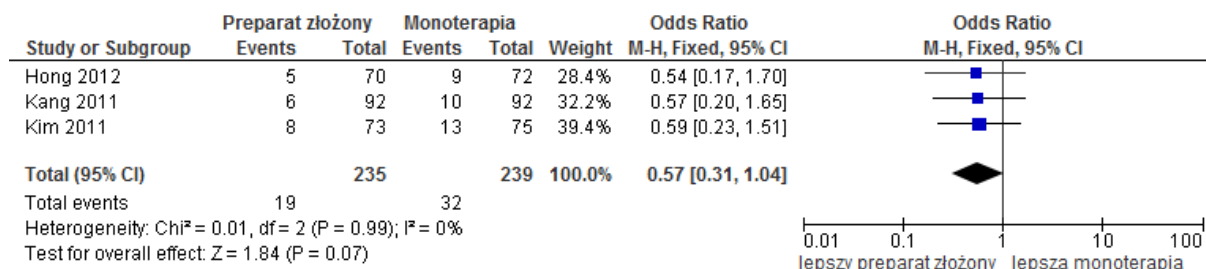


Tabela 18. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – preparat złożony vs monoterapia – badanie Park 2012

Grupa	AML 5 mg/ LOS 50 mg	AML 5 mg/ LOS 100 mg	AML 10 mg/ LOS 50 mg	AML 10 mg/ LOS 100 mg	AML 5 mg	AML 10 mg	LOS 50 mg	LOS 100 mg
Liczba zdarzeń	■	■	■	■	■	■	■	■

5.1.2.5 Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym

Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą przyjmującą preparat złożony a grupą otrzymującą monoterapię w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70	■	■	■	■	■	■
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92	■	■	■	■	■	■
Kim 2011	AML/LOS vs AML	73	■	■	■	■	■	■
			■	■	■	■	■	■

Rysunek 14. Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.

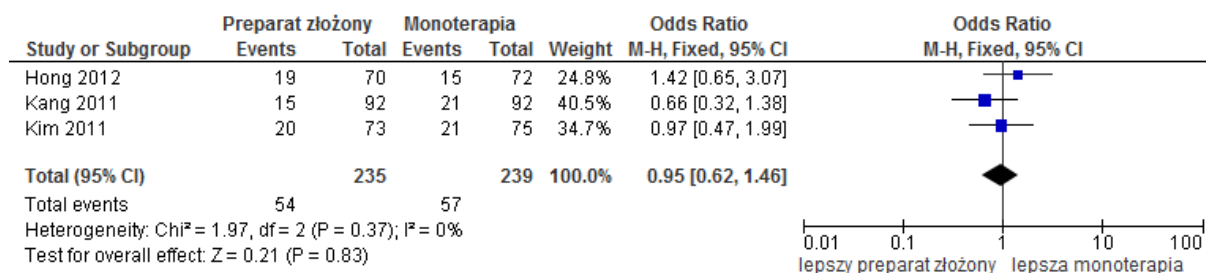


Tabela 20. Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym – preparat złożony vs monoterapia – badanie Park 2012.

Grupa	AML 5 mg/ LOS 50 mg	AML 5 mg/ LOS 100 mg	AML 10 mg/ LOS 50 mg	AML 10 mg/ LOS 100 mg	AML 5 mg	AML 10 mg	LOS 50 mg	LOS 100 mg
Liczba zdarzeń	█	█	█	█	█	█	█	█

5.1.2.6 Zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim

Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą przyjmującą preparat złożony a grupą otrzymującą monoterapię w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu średnim – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70	█	█	█	█	█	█
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92	█	█	█	█	█	█
Kim 2011	AML/LOS vs AML	73	█	█	█	█	█	█
						█	█	█

Rysunek 15. Zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.

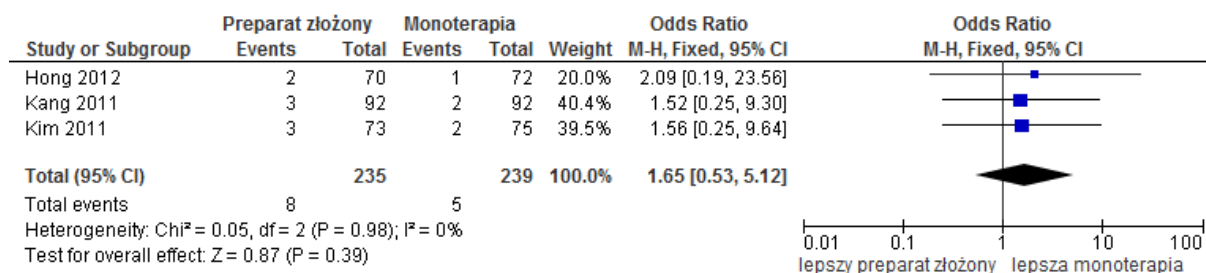


Tabela 22. Zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim – preparat złożony vs monoterapia – badanie Park 2012.

Grupa	AML 5 mg/ LOS 50 mg	AML 5 mg/ LOS 100 mg	AML 10 mg/ LOS 50 mg	AML 10 mg/ LOS 100 mg	AML 5 mg	AML 10 mg	LOS 50 mg	LOS 100 mg
Liczba zdarzeń	█	█	█	█	█	█	█	█

5.1.2.7 Zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym

Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą przyjmującą preparat złożony a grupą otrzymującą monoterapię w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu dużym – patrz tabela i rysunek poniżej. W niektórych grupach zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym nie występowały w ogóle.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
		N	█	█	█			
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70	█	█	█	█	█	█
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92	█	█	█	█	█	█
Kim 2011	AML/LOS vs AML	73	█	█	█	█	█	█
			█	█	█	█	█	█

Rysunek 16. Zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.

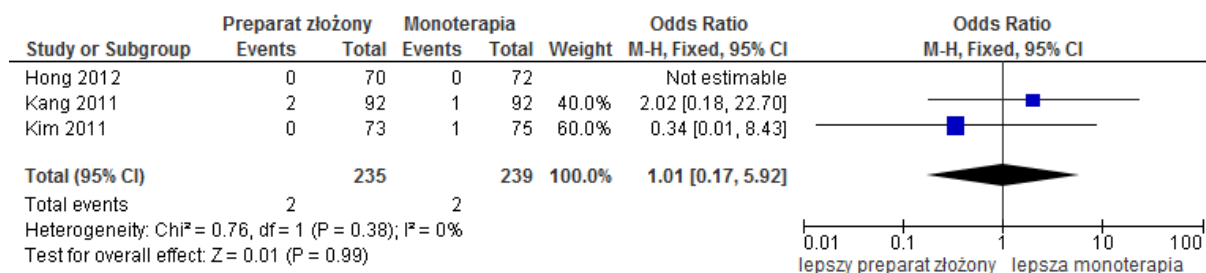


Tabela 24. Zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym – preparat złożony vs monoterapia – badanie Park 2012.

Grupa	AML 5 mg/ LOS 50 mg	AML 5 mg/ LOS 100 mg	AML 10 mg/ LOS 50 mg	AML 10 mg/ LOS 100 mg	AML 5 mg	AML 10 mg	LOS 50 mg	LOS 100 mg
Liczba zdarzeń	■	■	■	■	■	■	■	■

5.1.2.8 Zgon

W żadnym badaniu w żadnej grupie nie doszło do zgonu pacjenta.

5.2 Preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny

Do porównania preparatu złożonego amlodypina/losartan w odniesieniu do monoterapii prowadzonej z wykorzystaniem amlodypiny lub losartanu włączono trzy randomizowane badania kliniczne zidentyfikowane w procesie przeszukiwania baz danych – Kang 2011, Kim 2011 i Park 2012.

5.2.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności produktu złożonego amlodypina/losartan w odniesieniu do monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny pod względem następujących punktów końcowych:

- średnia zmiana DBP – 4 i 8 tyg. (2 i 6 tyg. w przypadku badania Kim 2011),
- średnia zmiana SBP – 4 i 8 tyg. (2 i 6 tyg. w przypadku badania Kim 2011),
- odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

5.2.1.1 Średnia zmiana DBP w 4 i 8 tygodniu leczenia

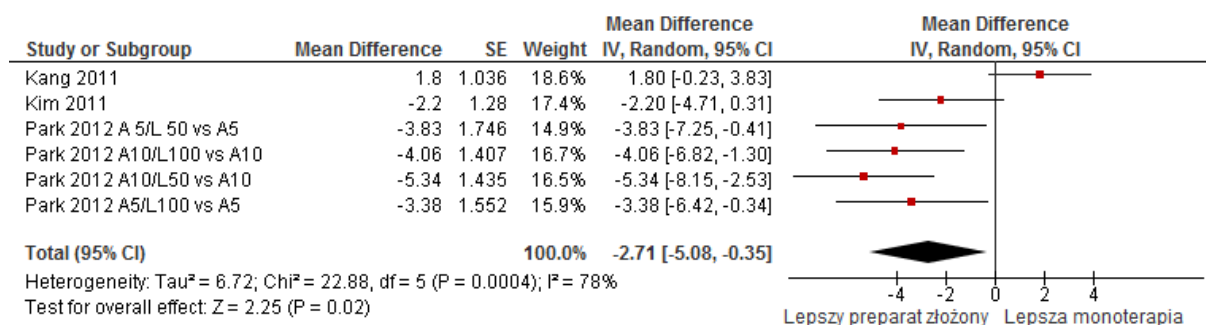
Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w stosunku do amlodypiny podawanej w monoterapii w zakresie redukcji ciśnienia rozkurczowego w 4. (2.) tygodniu obserwacji – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 25. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony		Monoterapia		WMD (95% CI)	Wartość p
	Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	N	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*		
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92					
Kim 2011 [^]	AML/LOS vs AML	73					
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41					

* tylko w 2 badaniach podano wartości SD (Kang 2011 i Park 2012), w przypadku gdy tych wartości nie opublikowano, w obliczeniach korzystano z wartości p; [^]dane dla 2 tygodnia leczenia podane jako LSM (Least Square Mean).

Rysunek 17 Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.



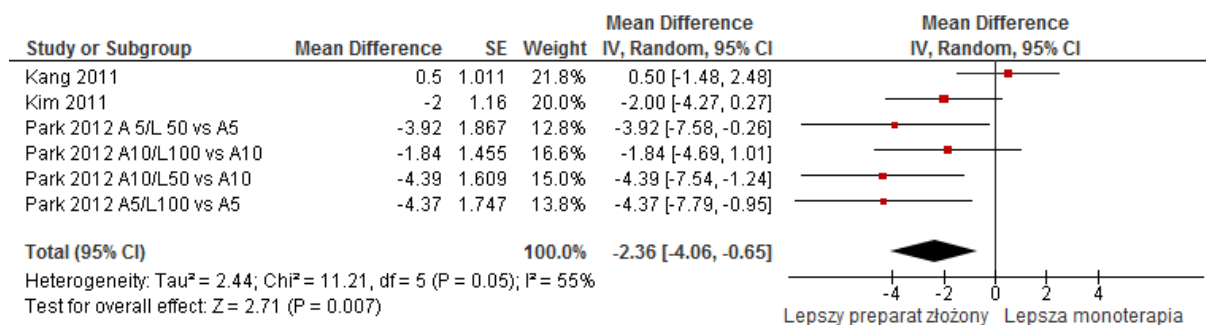
Metaanaliza wyników z 8. (6.) tygodnia obserwacji również wskazuje na istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w zakresie redukcji ciśnienia rozkurczowego DBP – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 26. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony		Monoterapia		WMD (95% CI)	Wartość p
	Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	N	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*		
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92					
Kim 2011 [^]	AML/LOS vs AML	73					
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41					

* w badaniu Kim 2011 nie podano wartości SD, w obliczeniach korzystano z wartości p; [^] dane dla 6 tygodnia leczenia podane jako LSM (Least Square Mean).

Rysunek 18. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.



5.2.1.2 Średnia zmiana SBP w 4 i 8 tygodniu leczenia

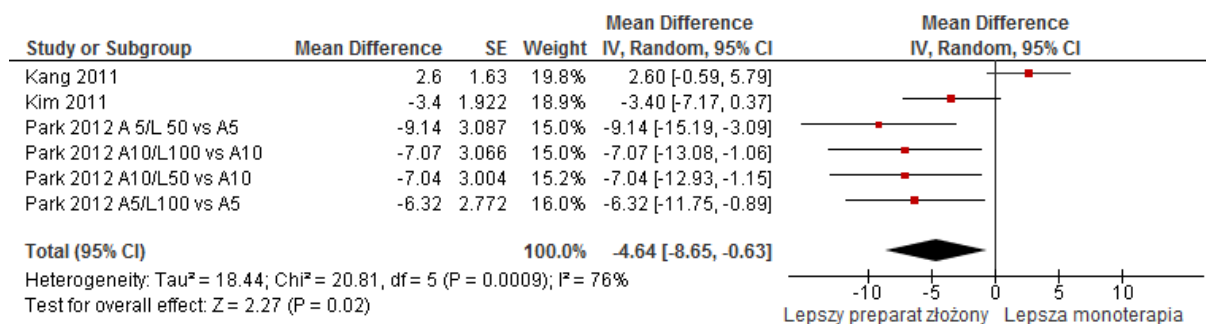
Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w stosunku do monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny pod względem redukcji ciśnienia skurczowego w 4. (2.) tygodniu obserwacji - patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 27. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony		Monoterapia		WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*		
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92					
Kim 2011 [^]	AML/LOS vs AML	73					
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41					

* tylko w niektórych badaniach podano wartości SD (Kang 2011 i Park 2012), w przypadku gdy nie tych wartości nie opublikowano, w obliczeniach korzystano z wartości p; [^] dane dla 2 tygodnia leczenia podane jako LSM (Least Square Mean); w publikacji wynik nieistotny statystycznie (p=0,0742)

Rysunek 19. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia amlodypiną – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.



W przypadku wyników z 8. (6.) tygodnia również uzyskano wynik istotny statystycznie, wskazujący na większą skuteczność preparatu złożonego w stosunku do amlodypiny stosowanej w monoterapii pod względem redukcji ciśnienia skurczowego SBP – patrz tabela i rysunek poniżej.

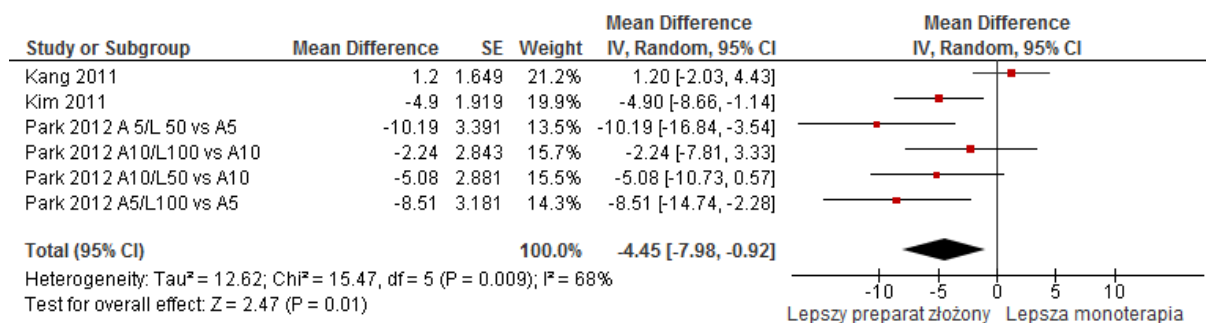
Tabela 28. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia amlodypiną – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony	Monoterapia	WMD (95% CI)	Wartość p
---------	------------	------------------	-------------	--------------	-----------

	Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	N	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*		
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92					
Kim 2011 [^]	AML/LOS vs AML	73					
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41					

* tylko w niektórych badaniach podano wartości SD, w przypadku gdy nie tych wartości nie opublikowano, w obliczeniach korzystano z wartości p; ^ dane dla 6 tygodnia leczenia podane jako LSM (Least Square Mean)

Rysunek 20. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia amlodypiną – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.



5.2.1.3 Odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia)*

Wynik metaanalizy nie wykazuje istotności statystycznej w zakresie różnic w udziale pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia w 4. (2.) tygodniu obserwacji pomiędzy grupą otrzymującą preparat złożony a grupą przyjmującą amlodypinę w postaci monoterapii – patrz tabela i rysunek poniżej.

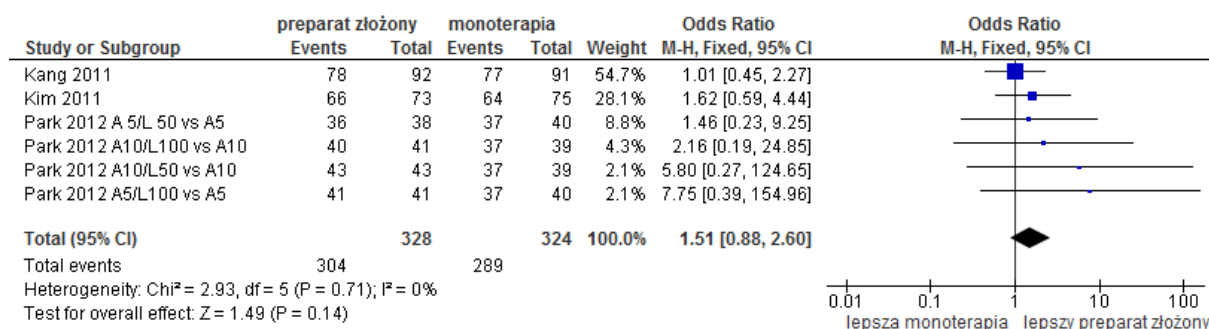
* osiągnięcie wartości SBP<140 mmHg lub DBP<90 mmHg lub spadek ciśnienia SBP>20 mmHg lub DBP>10 mmHg.

Tabela 29. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia amlodypiną – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92	■	■	■	■	■	■
Kim 2011*	AML/LOS vs AML	73	■	■	■	■	■	■
Park 2012**	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38	■	■	■	■	■	■
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41	■	■	■	■	■	■
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43	■	■	■	■	■	■
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41	■	■	■	■	■	■
						■	■	■

* wyliczone z procentów; ** odczytane z wykresu i wyliczone z procentów;

Rysunek 21. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia amlodypiną – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.



Metaanaliza danych dla tygodnia 8. (6.) również nie wykazała istotnych statystycznie różnic w udziale pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia pomiędzy grupą otrzymującą preparat złożony a grupą przyjmującą amlodypinę w postaci monoterapii – patrz tabela i rysunek poniżej.

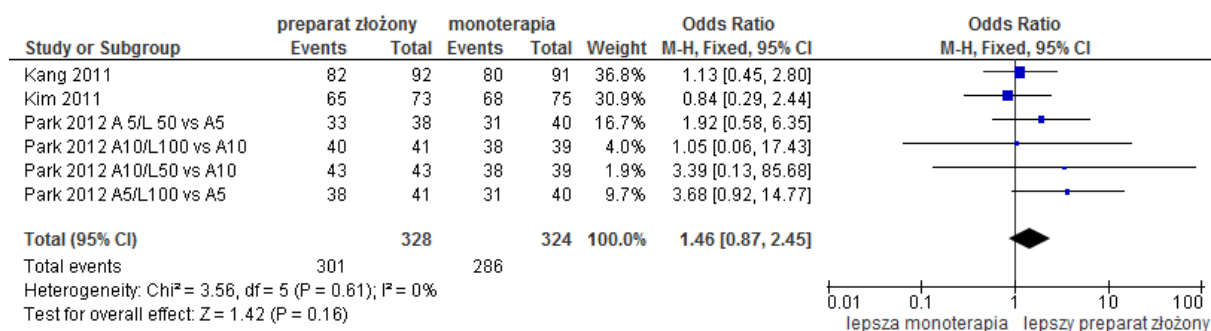
Tabela 30. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia amlodypiną – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie Preparat złożony [mg/mg] vs	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			

	monoterapia [mg]							
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92						
Kim 2011*	AML/LOS vs AML	73						
Park 2012**	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38						
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41						
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43						
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41						

* wyliczone z procentów; ** odczytane z wykresu i wyliczone z procentów.

Rysunek 22. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia amlodypiną – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.



5.3 Preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem losartanu

Do porównania preparatu złożonego amlodypina/losartan w odniesieniu do monoterapii prowadzonej z wykorzystaniem losartanu włączono dwa randomizowane badania kliniczne zidentyfikowane w procesie przeszukiwania baz danych – Hong 2012 i Park 2012.

5.3.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności produktu złożonego amlodypina/losartan w odniesieniu do monoterapii z wykorzystaniem losartanu pod względem następujących punktów końcowych:

- średnia zmiana DBP – 4 i 8 tyg. (2 i 6 tyg. w przypadku badania Kim 2011),
- średnia zmiana SBP – 4 i 8 tyg. (2 i 6 tyg. w przypadku badania Kim 2011),

- odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

5.3.1.1 Średnia zmiana DBP w 4 i 8 tygodniu leczenia

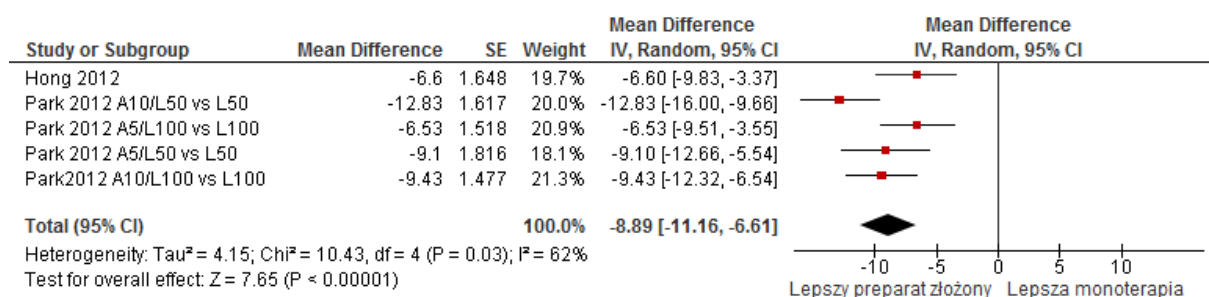
Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w stosunku do monoterapii prowadzonej losartanem w zakresie redukcji ciśnienia rozkurczowego DBP w 4. (2.) tygodniu obserwacji – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 31. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem losartanu – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony		Monoterapia		WMD (95% CI)	Wartość p
	Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	N	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*		
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70					
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					

* tylko w 2 badaniach podano wartości SD (Kang 2011 i Park 2012), w przypadku gdy nie tych wartości nie opublikowano, w obliczeniach korzystano z wartości p; ^dane dla 2 tygodnia leczenia podane jako LSM (Least Square Mean)

Rysunek 23. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem losartanu – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.



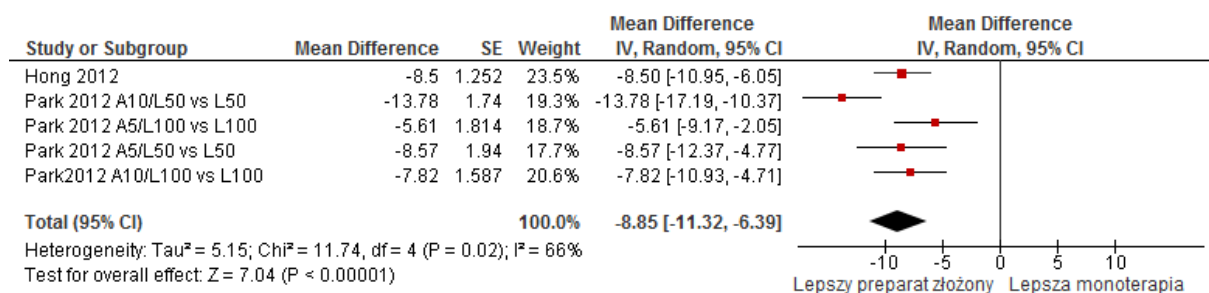
Wyniki metaanalizy danych z 8. (6.) tygodnia obserwacji również wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w stosunku do monoterapii z wykorzystaniem losartanu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 32. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony		Monoterapia		WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*		
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70					
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					
[Redacted]							

* w badaniu Kim 2011 nie podano wartości SD, w obliczeniach korzystano z wartości p; ^ dane dla 6 tygodnia leczenia podane jako LSM (Least Square Mean)

Rysunek 24. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.



5.3.1.2 Średnia zmiana SBP w 4. i 8. tygodniu leczenia

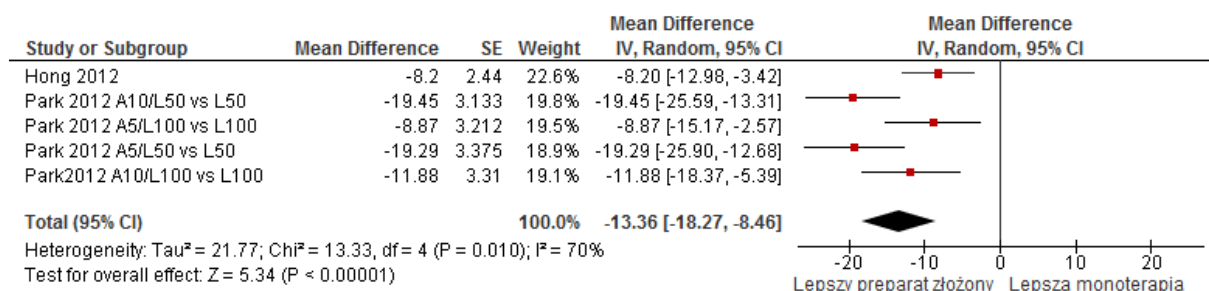
Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w porównaniu z losartanem podawanym w monoterapii pod względem redukcji ciśnienia skurczowego w 4. (2.) tygodniu obserwacji – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 33. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	Preparat złożony		Monoterapia		WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*		
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70					
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					

* tylko w niektórych badaniach podano wartości SD (Kang 2011 i Park 2012), w przypadku gdy tych wartości nie opublikowano, w obliczeniach korzystano z wartości p; ^ dane dla 2 tygodnia leczenia podane jako LSM (Least Square Mean); w publikacji wynik nieistotny statystycznie (p=0,0742).

Rysunek 25. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.



Metaanaliza danych dotyczących redukcji ciśnienia rozkurczowego SBP w 8. (6.) tygodniu) obserwacji również wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w stosunku do losartanu podawanego w monoterapii – patrz poniższa tabela i rysunek.

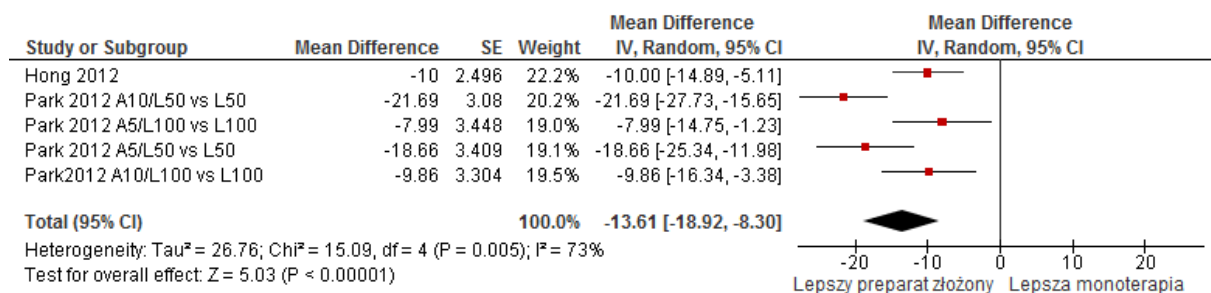
Tabela 34. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	Preparat złożony		Monoterapia		WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*		
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg	70					

	vs LOS 100 mg						
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					

* tylko w niektórych badaniach podano wartości SD, w przypadku gdy tych wartości nie opublikowano, w obliczeniach korzystano z wartości p; ^ dane dla 6 tygodnia leczenia podane jako LSM (Least Square Mean).

Rysunek 26. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.



5.3.1.3 Odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia)*

Wyniki metaanaliz wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w stosunku do monoterapii z wykorzystaniem losartanu pod względem odsetka pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia zarówno w 4. (2.), jak i w 8. (6.) tygodniu badania.

Tabela 35. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	N	n (%)	N	n (%)			

* osiągnięcie wartości SBP<140 mmHg lub DBP<90 mmHg lub spadek ciśnienia SBP>20 mmHg lub DBP>10 mmHg.

Hong 2012*	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70						
Park 2012**	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38						
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41						
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43						
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41						

* wyliczone z procentów; ** odczytane z wykresu i wyliczone z procentów.

Rysunek 27. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza .

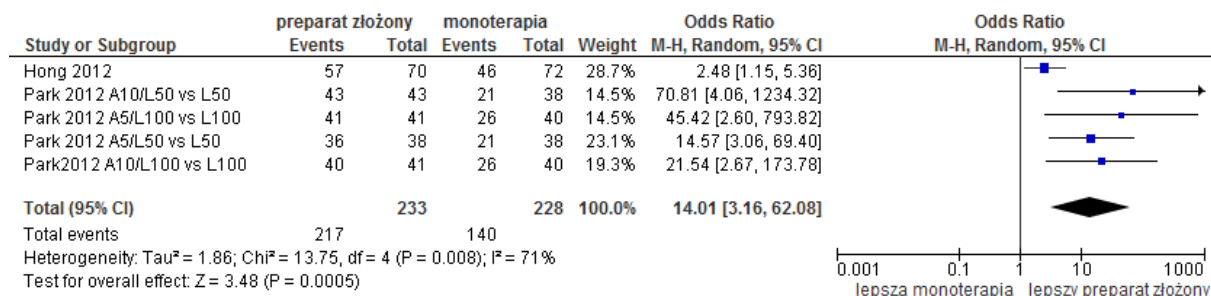
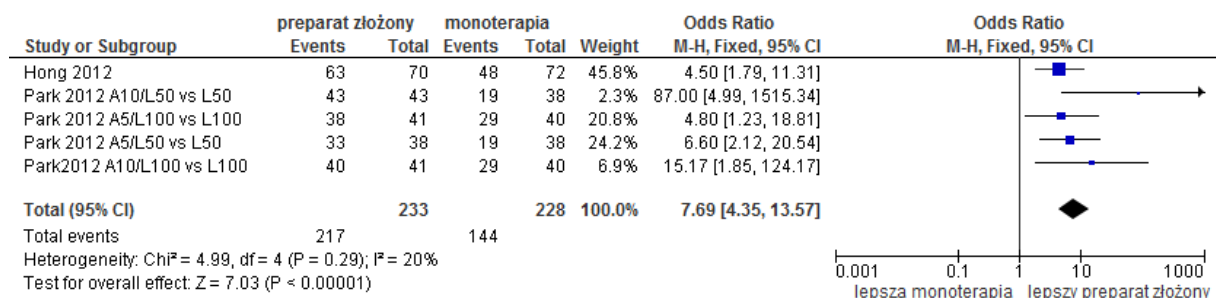


Tabela 36. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
Hong 2012*	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70						
Park 2012**	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38						
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41						
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43						
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41						

* wyliczone z procentów; ** odczytane z wykresu i wyliczone z procentów.

Rysunek 28. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.



5.4 Preparat złożony vs monoterapia z podziałem wg wielkości dawek

Do porównania preparatu złożonego amlodypina/losartan w odniesieniu do monoterapii prowadzonej z wykorzystaniem amlodypiny lub losartanu w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym włączono dwa randomizowane badania kliniczne zidentyfikowane w procesie przeszukiwania baz danych – Hong 2012 i Park 2012. Dla porównania, przedstawiono także dane z badania Kang 2011, w którym porównywano preparat złożony z dawką amlodypiny większą niż ta występująca w preparacie złożonym. Badanie Kim 2011 nie zostało poddane analizie w tym punkcie, ze względu na fakt, że w trakcie badania u części pacjentów zwiększono przyjmowaną dawkę amlodypiny (zarówno w grupie otrzymującej preparat złożony, jak i grupie monoterapii).

5.4.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności produktu złożonego amlodypina/losartan w odniesieniu do monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny lub losartanu w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym, pod względem następujących punktów końcowych:

- średnia zmiana DBP – 4 i 8 tyg. (2 i 6 tyg. w przypadku badania Kim 2011),
- średnia zmiana SBP – 4 i 8 tyg. (2 i 6 tyg. w przypadku badania Kim 2011),
- odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

Dla porównania, w ostatnim wierszu tabeli przedstawiono dane z badania Kang 2011, w którym pacjentom w grupie monoterapii podawano dawkę amlodypiny większą niż występująca w preparacie złożonym.

5.4.1.1 Średnia zmiana DBP w 4 i 8 tygodniu leczenia

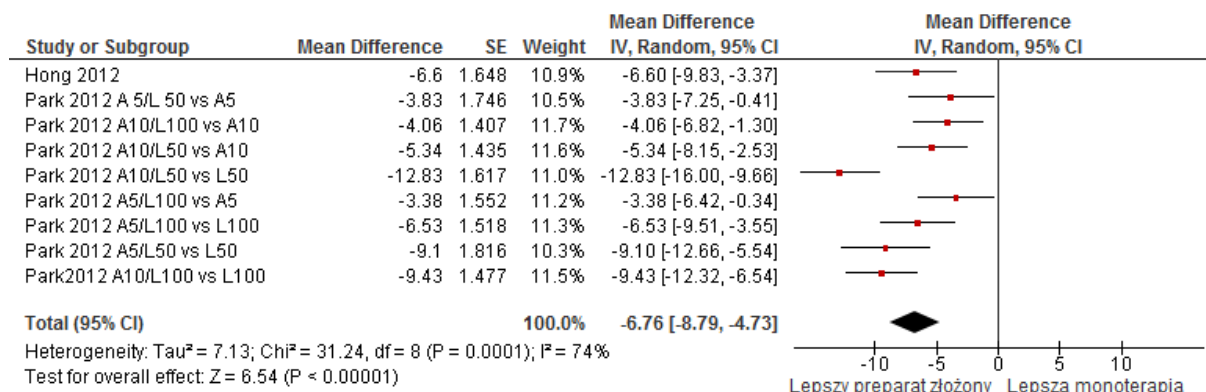
Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w stosunku do monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny lub losartanu w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym w zakresie redukcji ciśnienia rozkurczowego w 4. (2.) tygodniu leczenia – patrz tabela i rysunek poniżej. Wyniki jedyne badania, w którym porównywano preparat złożony z monoterapią w dawce wyższej niż ta w odpowiadającym składniku preparatu złożonego nie wykazały istotności statystycznej.

Tabela 37. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony		Monoterapia		WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Hong 2012*	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70	■	■	■	■	■
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38	■	■	■	■	■
	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38	■	■	■	■	■
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41	■	■	■	■	■
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41	■	■	■	■	■
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43	■	■	■	■	■
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43	■	■	■	■	■
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41	■	■	■	■	■
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41	■	■	■	■	■
							■
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92	■	■	■	■	■

* w badaniu Hong 2012 nie podano wartości SD, w obliczeniach korzystano z wartości p;

Rysunek 29. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.



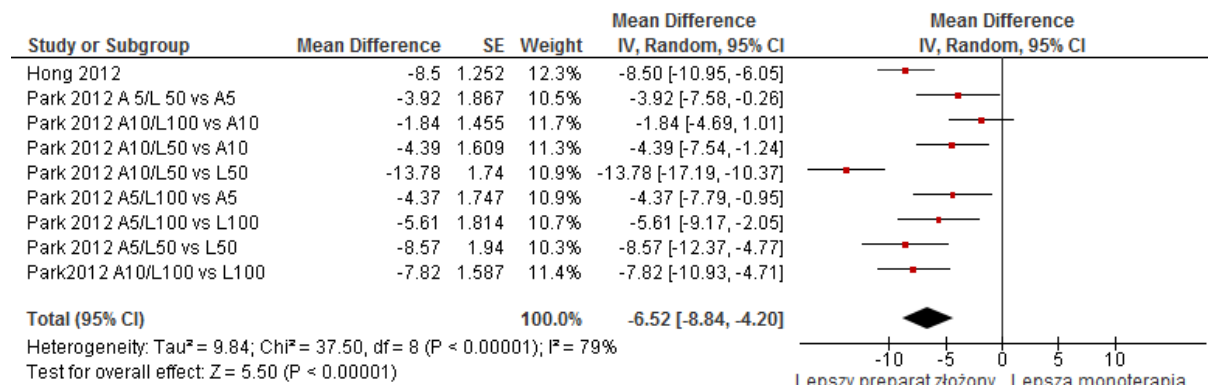
Wyniki metaanalizy dla danych z 8. (6.) tygodnia obserwacji również wskazują na większą skuteczność preparatu złożonego w stosunku do monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny lub losartanu w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym w zakresie redukcji ciśnienia rozkurczowego (DBP) – patrz tabela i rysunek poniżej. Wyniki jedyne badania, w którym porównywano preparat złożony z monoterapią w dawce wyższej niż ta w odpowiadającym składniku preparatu złożonego nie wykazały istotności statystycznej.

Tabela 38. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony		Monoterapia		WMD (95% CI)	Wartość p
	Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Hong 2012	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70					
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					

Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92					
-----------	------------------------------------	----	--	--	--	--	--

Rysunek 30. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.



5.4.1.2 Średnia zmiana SBP w 4 i 8 tygodniu leczenia

Metaanaliza danych dotyczących redukcji ciśnienia skurczowego (SBP) w 4. (2.) tygodniu obserwacji wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w stosunku do monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny lub losartanu w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – patrz tabela i rysunek poniżej. Wyniki jedyne badania, w którym porównywano preparat złożony z monoterapią w dawce wyższej niż ta w odpowiadającym składniku preparatu złożonego nie wykazały istotności statystycznej.

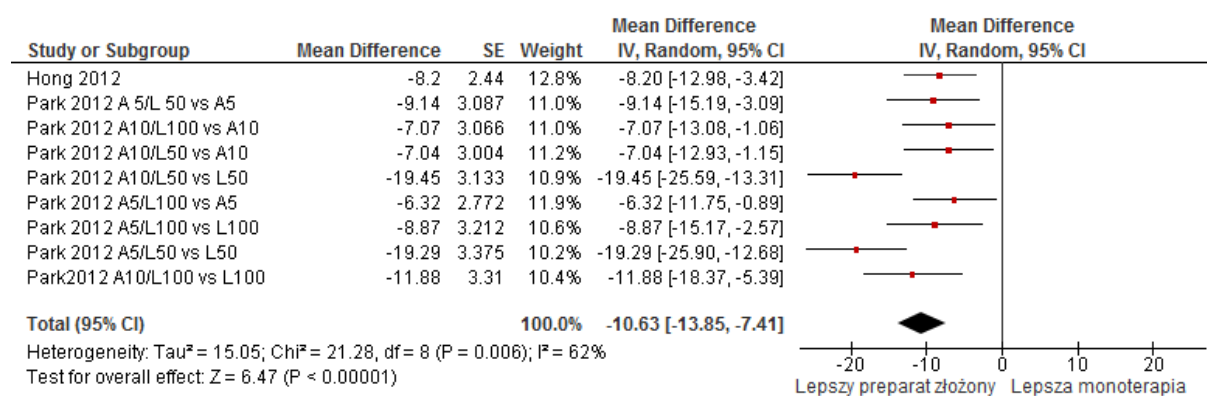
Tabela 39. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony		Monoterapia		WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Hong 2012*	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70					
Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					

	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					
[Redacted]							
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92					

* w badaniu Hong 2012 nie podano wartości SD, w obliczeniach korzystano z wartości p; w publikacji wynik nieistotny statystycznie (p=0,0742).

Rysunek 31. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.



Metaanaliza wyników uzyskanych w 8. (6.) tygodniu leczenia również wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w stosunku do monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny lub losartanu w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – patrz tabela i rysunek poniżej. Wyniki jedyne badania, w którym porównywano preparat złożony z monoterapią w dawce wyższej niż ta w odpowiadającym składniku preparatu złożonego nie wykazały istotności statystycznej.

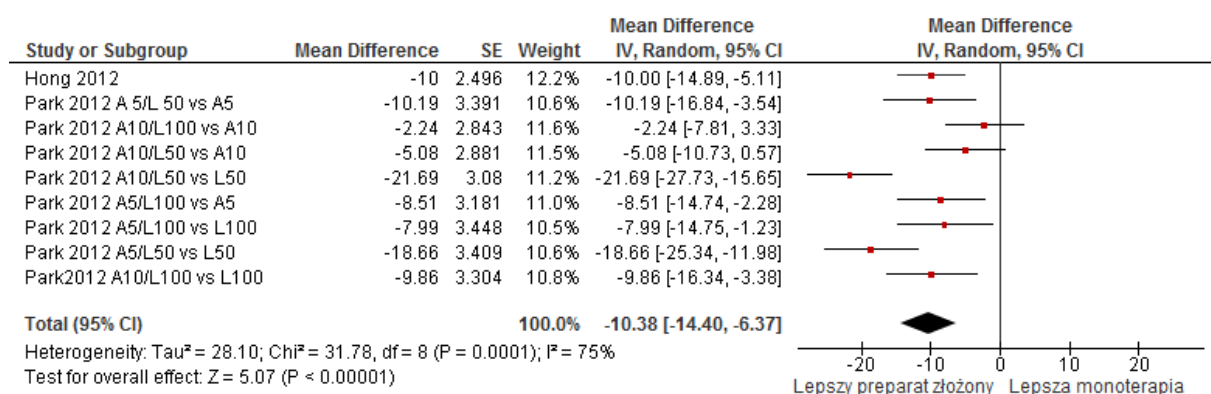
Tabela 40. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony		Monoterapia		WMD (95% CI)	Wartość p
	Preparat złożony [mg/mg] vs monoterapia [mg]	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Hong 2012*	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70					

Park 2012	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41					
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41					
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41					
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92					

* w badaniu Hong 2012 nie podano wartości SD, w obliczeniach korzystano z wartości p.

Rysunek 32. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.



5.4.1.3 Odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia)*

Wyniki metaanalizy wskazują na większą skuteczność preparatu złożonego w stosunku do monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny lub losartanu w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym pod względem odsetka pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia zarówno w 4. tygodniu, jak i w 8. tygodniu obserwacji. Wyniki

* osiągnięcie wartości SBP<140 mmHg lub DBP<90 mmHg lub spadek ciśnienia SBP>20 mmHg lub DBP>10 mmHg.

jedynego badania, w którym porównywano preparat złożony z monoterapią w dawce wyższej niż ta w odpowiadającym składniku preparatu złożonego nie wykazały istotności statystycznej – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 41. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
Hong 2012*	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70	■	■	■	■	■	■
Park 2012**	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38	■	■	■	■	■	
	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38	■	■	■	■	■	■
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41	■	■	■	■	■	
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41	■	■	■	■	■	■
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43	■	■	■	■	■	
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43	■	■	■	■	■	■
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41	■	■	■	■	■	
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41	■	■	■	■	■	■
				■	■	■	■	■
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92	■	■	■	■	■	-

* wyliczone z procentów; ** odczytane z wykresu i wyliczone z procentów.

Rysunek 33. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.

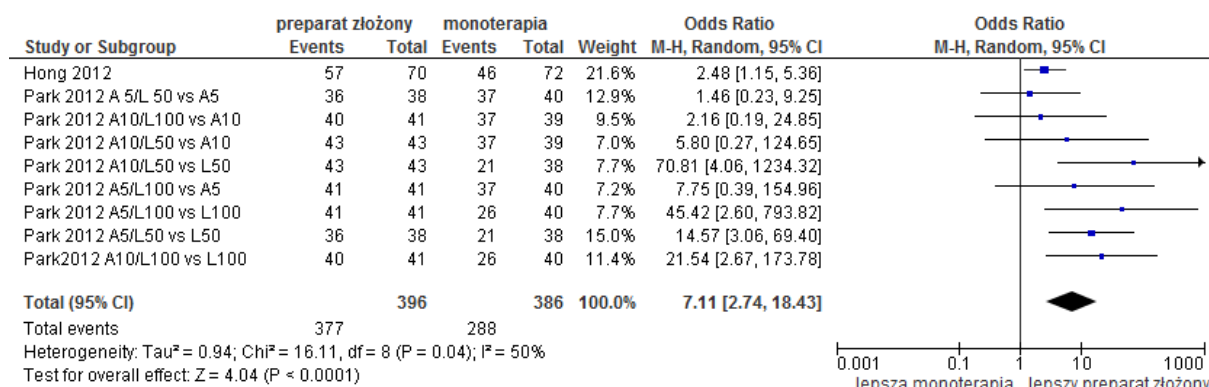
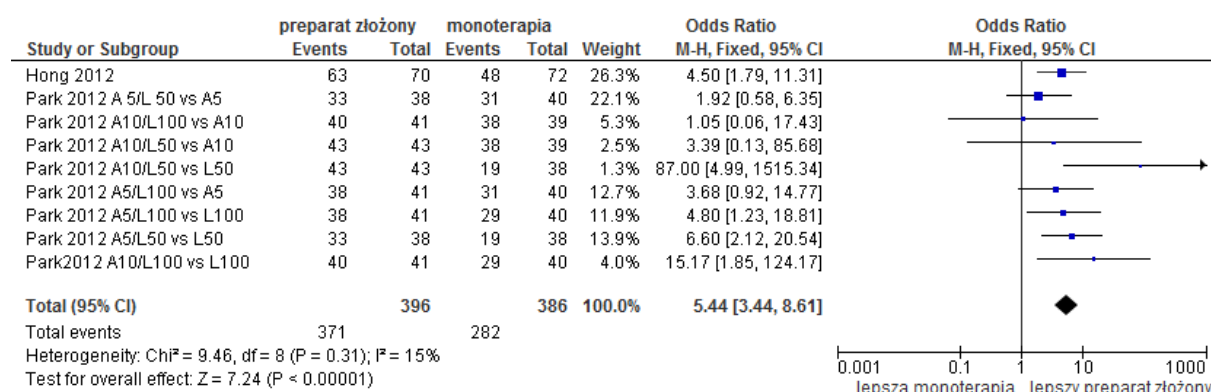


Tabela 42. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.

Badanie	Porównanie	Preparat złożony		Monoterapia		OR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
Hong 2012*	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	70	█	█	█	█	█	█
Park 2012**	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 5 mg	38	█	█	█	█	█	█
	AML 5 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	38	█	█	█	█	█	█
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs AML 5 mg	41	█	█	█	█	█	█
	AML 5 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41	█	█	█	█	█	█
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	43	█	█	█	█	█	█
	AML 10 mg/LOS 50 mg vs LOS 50 mg	43	█	█	█	█	█	█
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs AML 10 mg	41	█	█	█	█	█	█
	AML 10 mg/LOS 100 mg vs LOS 100 mg	41	█	█	█	█	█	█
Kang 2011	AML 5 mg/LOS 50 mg vs AML 10 mg	92	█	█	█	█	█	-

* wyliczone z procentów; ** odczytane z wykresu i wyliczone z procentów;

Rysunek 34. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.



6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu leczniczego Alortia® (losartan potasowy + amlodypina bezylanu) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego w porównaniu do terapii skojarzonej tymi samymi lekami podawanymi oddzielnie.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz wg kryteriów Cochrane. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.2.7. Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących preparat złożony z terapią skojarzoną, oraz wobec braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, wzorując się na analizie weryfikacyjnej AOTM dotyczącej leku Egiramlon²⁶, w analizie przedstawiono wyniki porównania preparatu skojarzonego amlodypiny i losartanu z monoterapią amlodypiną lub losartanem.

Do dnia 19.05.2014 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego losartan+amlodypina 4 opracowania pierwotne, które dotyczyły 4 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio preparat złożony losartan + amlodypina z terapią skojarzoną tymi samymi lekami w obrębie analizowanego wskazania. Niemożliwe okazało się także przeprowadzenie porównania pośredniego. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego losartan+amlodypina włączono:

- 1 pracę dotyczącą badania klinicznego porównującego preparat złożony z losartanem w dawce identycznej jak w preparacie złożonym,
- 1 pracę dotyczącą badania klinicznego porównującego preparat złożony z amlodypiną w dawce większej niż w preparacie złożonym,
- 1 pracę dotyczącą badania klinicznego porównującego preparat złożony z amlodypiną w dawkach niższych, wyższych lub identycznych jak w preparacie złożonym,
- 1 pracę dotyczącą badania klinicznego porównującego preparat złożony we wszystkich dawkach zgodnych z zarejestrowanymi w ChPL z odpowiadającymi im monoterapiami (8 porównań).

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej porównania preparatu złożonego losartan+amlodypina z amlodypiną i losartanem dawkowanymi oddzielnie w leczeniu nadciśnienia pierwotnego o charakterze systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach włączonych do analizy było niskie lub umiarkowane – 3 badania otrzymały 4 punkty w pięciopunktowej skali Jadad, a jedno badanie oceniono na 3 punkty. Ryzyko błędu systematycznego wg kryteriów Cochrane określono w przypadku wszystkich badań jako nieznane, co wynika przede wszystkim z braku opisu metody randomizacji.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w większości włączonych badań (Hong 2012, Kang 2011, Park 2012) była redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP w 8 tygodniu leczenia. W badaniu Kim 2011 pierwszorzędowym punktem końcowym była redukcja ciśnienia skurczowego DBP w 6 tygodniu badania. Pozostałe analizowane punkty końcowe to redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP w 4 (2, 6) tygodniu, redukcja ciśnienia skurczowego SBP w 4 i 8 tygodniu, odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiagających docelową wartość ciśnienia) oraz punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa, takie jak liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym, średnim bądź ciężkim oraz zgony.

Wskutek przeprowadzonej analizy uzyskano następujące wyniki.

Preparat złożony vs monoterapia

Skuteczność

- preparat złożony **istotnie statystycznie lepszy** od monoterapii w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,
 - redukcja ciśnienia skurczowego SBP,
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiagających docelową wartość ciśnienia).

Bezpieczeństwo

- **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy preparatem złożonym i monoterapią w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane ogółem,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
 - zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym,

- zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim,
- zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym,
- śmierć (nie odnotowano żadnych zgonów w trakcie przeprowadzonych badań).

Preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny

Skuteczność

- preparat złożony **istotnie statystycznie lepszy** od monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny w zakresie następujących punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,
 - redukcja ciśnienia skurczowego SBP.
- **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy preparatem złożonym a monoterapią w zakresie punktu końcowego (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

Preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem losartanu

Skuteczność

- preparat złożony **istotnie statystycznie lepszy** od monoterapii z wykorzystaniem losartanu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,
 - redukcja ciśnienia skurczowego SBP,
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

Preparat złożony vs monoterapia z podziałem wg wielkości dawek

Skuteczność

- preparat złożony **istotnie statystycznie lepszy** od monoterapii w dawkach identycznych jak te w preparacie złożonym w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,
 - redukcja ciśnienia skurczowego SBP,

- odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).
- **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy preparatem złożonym i monoterapią w dawkach większych niż te w preparacie złożonym w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,
 - redukcja ciśnienia skurczowego SBP,
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego preparatu złożonego z terapią skojarzoną tymi samymi lekami podawanymi oddzielnie i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównań względem monoterapii prowadzonych z wykorzystaniem leków składowych preparatu złożonego,
- niewielką liczbę badań włączonych do analizy i co z tym związane, umiarkowana liczba pacjentów – zidentyfikowano cztery badania dotyczące preparatu złożonego losartan + amlodypina w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone na relatywnie mało licznych populacjach,
- brak opracowań wtórnych dotyczących porównania preparatu złożonego losartan+amlodypina i terapii amlodypiną i losartanem dawkowanymi oddzielnie w niniejszym wskazaniu – brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami,
- populację w zidentyfikowanych badaniach stanowili głównie Azjaci – brak jest danych dla populacji europejskiej,
- we wszystkich włączonych do analizy badaniach wykorzystaną formą amlodypiny jest kamsylan, a nie jak w preparacie Alortia® bezylan (nie powinno to jednak wpływać na siłę dowodów, ponieważ badania^{28, 29} nie wykazują istotnych różnic zarówno w zakresie parametrów farmakokinetycznych, jak i farmakodynamicznych),
- niejasne ryzyko błędu systematycznego wszystkich włączonych do analizy badań, ocenione wg kryteriów Cochrane, wynikające z braku opisu metody randomizacji,
- metodyka badanie Kim 2011, którego konstrukcja różni się nieco od pozostałych włączonych do analizy badań.

6.3 Wyniki innych analiz

Nie zidentyfikowano innych analiz wtórnych dotyczących porównania preparatu złożonego losartan+amlodypina i terapii amlodypiną i losartanem dawkowanymi oddzielnie w leczeniu nadciśnienia pierwotnego.

6.4 Siła dowodów

Ze względu na brak zidentyfikowanych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy tj. brak badań porównujących terapię lekiem złożonym amlodypina + losartan vs terapia skojarzona amlodypina i losartan w oddzielnych tabletkach, nie można bezpośrednio oceniać siły dowodów zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa terapii lekiem złożonym.

Ocenę siły dowodów oparto na zidentyfikowanych badaniach oceniających skuteczność terapii lekiem złożonym (amlodypina + losartan) na tle monoterapii losartanem lub amlodypiną.

Do analizy włączono 4 badania, charakteryzujące się niskim lub umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego ocenionym wg kryteriów Jadad. W 2 badaniach (Hong 2012 i Kang 2011) napisano wprost, że przedmiotem badania jest preparat złożony w 1 tabletkę, w dwóch pozostałych pada tylko stwierdzenie o „fixed dose combination”, które choć teoretycznie jest ściśle związane z formą preparatu złożonego, bywa niekiedy nadużywane. Sens włączenia do analizy badania Park 2012 i Kim 2011 potwierdzają zbieżność sponsora we wszystkich 4 badaniach oraz w przypadku badania Park 2012 ujęcie tego badania w przeglądzie systematycznym dotyczącym porównania preparatów złożonych z amlodypiną i losartanem bądź walsartanem.³⁰

Siłę dowodów w odniesieniu zarówno do skuteczności jak i bezpieczeństwa terapii lekiem złożonym można ocenić jako zadawalającą – wyniki pochodzące z randomizowanych, dobrze zaprojektowanych i prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych wskazują jednoznacznie na wyższą skuteczność terapii złożonej w porównaniu do monoterapii, przy braku istotnych różnic w zakresie częstości występowania działań niepożądanych

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

prawdopodobne, że dodanie drugiego leku (amlodypiny do losartanu lub losartanu do amlodypiny) może zmienić w sposób niekorzystny dla leku złożonego wnioskowanie w zakresie bezpieczeństwa.

7 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu leczniczego Alortia® (losartan potasowy + amlodypina bezylanu) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego w porównaniu do terapii skojarzonej tymi samymi lekami podawanymi oddzielnie.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio preparat złożony losartan + amlodypina z terapią skojarzoną tymi samymi lekami w obrębie analizowanego wskazania. W związku z powyższym, wzorując się na analizie weryfikacyjnej AOTM dotyczącej leku Egiramlon, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 4 opracowania pierwotne dotyczące 4 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, w których porównywano preparat złożony z monoterapią losartanem lub amlodypiną. Ze względu na brak odpowiednich komparatorów lub brak specyficznych danych dla poszczególnych grup w publikacjach dotyczących terapii złożonej prowadzonej oddzielnymi preparatami amlodypiny i losartanu, niemożliwe okazało się także przeprowadzenie porównania pośredniego.

W badaniach Hong 2012, Kim 2011 i Park 2012 porównywano preparat złożony amlodypina+losartan z monoterapią wykorzystującą jeden z tych leków w dawce identycznej jak ta w preparacie złożonym, w badaniu Kang 2011 preparat złożony porównywany był z terapią amlodypiną w dawce wyższej niż w preparacie złożonym. W większości prac punkty końcowe oceniano w 4 i 8 tygodniu badania, wyjątek stanowi badanie Kim 2011, w którym oceny dokonano w 2 i 6 tygodniu (w badaniu tym wyniki opublikowano bez podziału ze względu na wielkość dawki amlodypiny).

Mimo faktu, że pacjenci w grupie leczonej preparatem złożonym otrzymywali zawsze większą liczbę substancji czynnych (dwie vs jedna), co teoretycznie mogłoby powodować wyższe ryzyko działań niepożądanych, w przeprowadzonej analizie nie wykazano istotności statystycznej różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między preparatem złożonym a monoterapią, a w przypadku jedyne badania porównującego preparat złożony z monoterapią w dawce wyższej niż ta wchodząca w skład preparatu złożonego w wielu punktach otrzymano wyniki mogące świadczyć o lepszym profilu bezpieczeństwa preparatu złożonego w stosunku do monoterapii (wynik nieistotny statystycznie). Ponadto, większość zdarzeń niepożądanych występujących w badaniach miała charakter łagodny, co dodatkowo podkreśla bezpieczeństwo stosowania preparatu złożonego amlodypina+losartan.

Preparat złożony okazał się istotnie statystycznie lepszy w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych związanych ze skutecznością (redukcja ciśnienia skurczowego (SBP) po 4 (2) i 8 (6) tygodniach leczenia, redukcja ciśnienia rozkurczowego (DBP) po 4 (2) i 8 (6) tygodniach leczenia, odpowiedź na leczenie mierzona odsetkiem pacjentów osiagających docelową wartość ciśnienia w danym

momencie badania) w porównaniu z monoterapią (monoterapia prowadzona z wykorzystaniem amlodypiny bądź losartanu analizowana wspólnie), monoterapią z wykorzystaniem losartanu oraz monoterapią w dawkach identycznych jak te preparacie złożonym. W przypadku porównania z monoterapią z wykorzystaniem amlodypiny uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki w redukcji ciśnienia skurczowego SBP po 4 (2) i 8 (6) tygodniach leczenia oraz redukcji ciśnienia rozkurczowego DBP po 4 (2) i 8 (6) tygodniach leczenia, ale nie w punkcie dotyczącym odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź (zarówno w 4 (2) i 8 (6) tygodniu badania). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym a monoterapią amlodypiną w dawce większej niż ta występująca w preparacie złożonym.

Podsumowując, preparat złożony jest istotnie skuteczniejszy od monoterapii pod względem redukcji zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego w całym przebiegu leczenia, przy porównywalnym z monoterapią profilu bezpieczeństwa.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 43. Strategia przeszukiwania bazy Medline i EMBASE (Elsevier) – data przeszukiwania: 19.05.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	660677
#2	'amlodipine'/exp OR 'amlodipine'	17827
#3	'losartan'/exp OR 'losartan'	19902
#4	#2 AND #3	3431
#5	#1 AND #4	2828
#6	#5 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	471

Tabela 44. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 19.05.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	33456
#2	'amlodipine'/exp OR 'amlodipine'	2119
#3	'losartan'/exp OR 'losartan'	1578
#4	#1 AND #2 AND #3	181
#5	#4 (trials)	135
#6	#4 (reviews)	41

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

Amlodypina/losartan (5 mg/100 mg) vs losartan (100 mg)

Hong 2012

- Hong B-K, Park CG, Kim KS, Yoon MH, Yoon HJ, Yoon JH, Yang JY, Choi YJ, Cho SY. Comparison of the Efficacy and Safety of Fixed-Dose Amlodipine/Losartan and Losartan in Hypertensive Patients Inadequately Controlled with Losartan. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12 (3): 189-195.

Amlodypina/losartan (5 mg/50 mg) vs amlodypina (10 mg)

Kang 2011

- Kang S-M, Youn J-C, Chae SC, Park CG, Yang JY, Kim MH, Hong TJ, Kim CH, Kim JJ, Shin DG, Jung JW, Yoon JH, Park SH, Kwon J, Cho SY. Comparative Efficacy and Safety Profile of Amlodipine 5 mg/Losartan 50 mg Fixed-Dose Combination and Amlodipine 10 mg Monotherapy in Hypertensive Patients Who Respond Poorly to Amlodipine 5 mg Monotherapy: An 8-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase III Noninferiority Study. *Clinical Therapeutics* 2011; 33(12)

Amlodypina/losartan (5 mg/50 mg, 5 mg/100 mg, 10 mg/50 mg, 10 mg/100 mg) vs amlodypina (5 mg, 10 mg) lub losartan (50 mg, 100 mg)

Park 2012

- Park C-G, Youn H-J, Chae S-C, Yang J-Y, Kim M-H, Hong T-J, Kim CH, Kim JJ, Hong B-K, Jeong J-W, Park S-H, Kwan J, Choi Y-J, Cho S-Y. Evaluation of the Dose-Response Relationship of Amlodipine and Losartan Combination in Patients with Essential Hypertension. An 8-Week, Randomized, Double-Blind, Factorial, Phase II, Multicenter Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12 (1): 35-47

Amlodypina/losartan (5 mg->10 mg/50 mg) vs amlodypina (5 mg -> 10 mg)

Kim 2011

- Kim SH, Ryu KH, Lee N-H, Kang J-H, Kim W-S, Park S-W, Lee H-Y, Kim J-J, Ahn Y-K, Suh SY. Efficacy of fixed-dose amlodipine and losartan combination compared with amlodipine monotherapy in stage 2 hypertension: a randomized, double blind, multicenter study. BMC Research Notes 2011, 4:461.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Chazowa IE 2013	Chazova I.E. Martyniuk T.V. Possibilities of rational combination antihypertensive therapy: results of HEMERA international clinical trial. <i>Terapevticheskii arkhiv</i> (2013) 85:10 (10-22)	Brak pełnego tekstu, badanie niezaślepienie, jedynie część pacjentów otrzymywała kombinację amlodypiny i losartanu oraz monoterapię na bazie losartanu
Miyauchi K 2012 (ADVANCED-J)	Miyauchi K, Yamazaki T, Watada H, Tanaka Y, Kawamori R, Imai Y, Ikeda S, Kitagawa A, Ono Y, Murayama F, Choi JB, Suwa S, Hayashi D, Kishimoto J, Daida H. <i>Circulation Journal</i> 2012; 76(9): 2159-2166	Brak danych specyficznych dla losartanu
Aksnes 2008	Aksnes TA, Flaa A, Sevre K, Mundal HH, Rostrup M, Kjeldsen SE. Effects on plasma noradrenaline may explain some of the improved insulin sensitivity seen by AT-1 receptor blockade. <i>Blood Pressure</i> . 2008; 17: 156-163	Brak punktów końcowych związanych z ciśnieniem krwi (brak pomiarów ciśnienia)
Aksnes 2006	Aksnes TA, Reims HM, Guptha S, Moan A, Os I, Kjeldsen SE. Improved insulin sensitivity with the angiotensin II-receptor blocker losartan in patients with hypertension and other cardiovascular risk factors. <i>Journal of Human Hypertension</i> 2006; 20: 860-866.	Brak danych umożliwiających analizę
Andreadis 2010	Andreadis EA, Sfakianakis ME, Tsourous GI, Georgiopoulos DX, Fragouli EG, Katsanou PM, Tavoularis EI, Skarlatou MG, Marakomichelakis GE, Ifanti GK, Diamantopoulos EJ. Differential impact of angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers on arterial stiffness. <i>International Angiology</i> 2010; 29 (3): 266-272	Brak danych specyficznych dla losartanu, amlodypiny lub kombinacji
Kawamori 2006	Kawamori R, Daida H, Tanaka Y, Miyauchi K, Kitagawa A, Hayashi D, Kishimoto J, Ikeda S, Imai Y, Yamazaki T. Amlodipine versus angiotensin II receptor blocker; control of blood pressure evaluation trial in diabetics (ADVANCED-J).	Brak danych specyficznych dla losartanu
Kohlmann 2005	Kohlmann O, Oigman W, Mion D, Rocha JC, Gomes MAM, Salgado N, Feitosa GS, Dallaverde E, Ribeiro AB. The "LOTHAR" Study: Evaluation of Efficacy and Tolerability of the Fixed Combination of Amlodipine and Losartan in the Treatment of Essential Hypertension. <i>Arquivos Brasileiros de Cardiologia</i> 2006; 86 (1)	Nieprawidłowa dawka. Średnia ilość amlodypiny przyjmowanej w ciągu dnia przez cały okres badania nie sięgała minimalnej dawki z ChPL (5 mg)
Tedesco 2006	Tedesco MA, Natale F, Calabro R. Effects of Monotherapy and Combination Therapy on Blood Pressure Control and Target Organ Damage: A Randomized Prospective Intervention Study in a Large Population of Hypertensive Patients. <i>The Journal of Clinical Hypertension</i> 2006; 8(9): 634-641	Terapia 3-lekowa. Pacjenci przyjmowali dodatkowo diuretyk tiazydowy
Kodama 2009	Kodama S, Inoue Y, Miyoshi K, Sumi S, Okamura K, Tojyo H, Ando C, Niimura H, Tsuchiya Y, Mihara H, Yamanouchi Y, Urata H. Additive antihypertensive and antihypertrophic effects of long-acting Ca blockers in uncontrolled hypertensive patients with angiotensin-receptor blocker based treatment.	Brak danych specyficznych dla kombinacji amlodypina-losartan, brak odpowiedniego komparatora

	International Heart Journal 2009; 50(5): 555-570.	
Kloner 2008	Kloner RA, Neutel J, Roth EM, Weiss R, Weinberger MH, Thakker KM, Schwartz B, Shi H, Gregg A-M. Blood pressure control with amlodipine add-on therapy in patients with hypertension and diabetes: Results of the amlodipine diabetic hypertension efficacy response evaluation trial. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 2008; 42(11): 1552-1562	Brak pełnego tekstu
Oigman 2008	Oigman W, Brandao A, Motta MA, Saraiva JFK. Phase III, open, multicentric study to evaluate efficacy and safety of a fixed combination in one tablet of amlodipine 5 mg and losartan 50 mg during 14 weeks in arterial hypertension stage 1 patients. <i>Revista Brasileira de Medicina</i> 2008; 65(11): 372-377.	Brak pełnego tekstu, brak randomizacji i zaślepienia
Turab 2008	Turab SM, Memon KM, Jamali SN, Rabbi SF. Comparison of Losartan and Amlodipine in hypertensive type-II diabetic patients. <i>Medical Forum Monthly</i> 2008; 19 (10): 3-9	Brak pełnego tekstu

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Kryterium	Hong 2012	Kang 2011	Park 2012	Kim 2011*
Kryteria włączenia				
Wiek ≥ 18	+	+	+ (≤ 75 lat)	+
Nadciśnienie pierwotne	+	+	+	
Ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mm Hg (leczeni wcześniej) lub ≥ 95 mm Hg (nieleczeni wcześniej)	+	+		
Ciśnienie skurczowe ≤ 180 mm Hg i rozkurczowe ≤ 110 mm Hg (pacjenci wcześniej leczeni)				+
Brak odpowiedzi na lek podawany w monoterapii przed randomizacją		+		
Badanie szczegółowe przed randomizacją (analiza historii choroby, badania fizyczne, laboratoryjne w tym elektrokardiografia, dane hematologiczne, skład chemiczny krwi)	+			
Zaprzestanie przyjmowania wcześniej stosowanych leków	b.d. (4 tygodnie fazy wstępnej bez informacji o przyjmowaniu innych leków)	+ (4 tygodnie fazy wstępnej)	+ (4 tygodnie okresu placebo)	+ (okres wymywania od 3 do 7 dni)
Inne			Randomizacja pacjentów z DBP ≥ 95 mmHg and < 115 mmHg po okresie placebo	Nadciśnienie 2 stopnia, randomizacja pacjentów z SBP ≥ 160 mmHg i ≤ 199 mmHg oraz DBP ≥ 80 mmHg i ≤ 119 mmHg
Kryteria wykluczenia				
Potwierdzone lub podejrzewane nadciśnienie wtórne	+		+	
Ciśnienie skurczowe ≥ 200 mm Hg			+	
Istotne kliniczne zaburzenia metaboliczne, wątrobowe, nerek, psychiatryczne	+		+	+

* Teoretycznie możliwe było zakwalifikowanie do badania pacjentów z nadciśnieniem wtórnym (brak informacji na ten temat), jednak w związku z tym, że wytyczne kliniczne zalecają leczenie nadciśnienia wtórnego poprzez usunięcie przyczyny, zdecydowano o włączeniu tego badania do analizy.

Alortia® w leczeniu nadciśnienia tętniczego – analiza efektywności klinicznej

Kryterium	Hong 2012	Kang 2011	Park 2012	Kim 2011*
Istotne klinicznie lub niestabilne choroby sercowo-naczyniowe	+		+	
Cukrzyca	+		+	
(słabo kontrolowana)				
Ciąża, laktacja, kobiety w wieku rozrodczym niestosujące zatwierdzonej metody antykoncepcji	+		+	+
Stosowanie innych leków wpływających na ciśnienie krwi	+	+	+	+
(co najmniej 3 miesiące)		(co najmniej 3 miesiące)	(co najmniej 3 miesiące)	(co najmniej 3 miesiące)
Stosowanie leków mogących wchodzić w interakcję z lekami badanymi			+	
Wahania ciśnienia krwi w trakcie pomiarów ≥ 20 mm Hg w przypadku ciśnienia skurczowego (SBP) lub 10 mm Hg w przypadku rozkurczowego (DBP)		+	+	+
Znana nadwrażliwość na leki z grupy ARB			+	

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Masa ciała [kg (SD)]	Wzrost [cm (SD)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Wcześniejsze przyjmowanie leków [liczba (%)] – badania Hong 2012 i Kang 2011 Użytki – tytoń i alkohol [liczba (%)] – badania Kim 2011 i Park 2012*						Wartości ciśnienia [mm Hg (SD)]		
							ARB/ Tytoń: niepalący	ACE I/ Tytoń: w wywiadzie	β-bloker/ Tytoń: Obecnie palący	CCB/ Alkohol: Niepijący	Diuretyk/ Alkohol: w wywiadzie	Inne/ Alkohol: Obecnie pijący	Brak (pacjenci naiwni)	Skurczowe (SBP)	Rozkurczowe (DBP)
Hong 2012	AML 5 mg/ LOS 100 mg N=70	50,8 (9,9)	m: 49 (70) k:21 (30)	b.d.	b.d.	25,9 (3,3)	35 (38,9)	8 (8,9)	12 (13,3)	28 (31,1)	4 (4,4)	3 (3,3)	b.d.	141,9 (11,7)	97,5 (6,9)
	LOS 100 mg, N=72	49,8 (10,9)	m: 59 (81,9) k:13 (18,1)	b.d.	b.d.	25,9 (3,2)	26 (29,2)	7 (7,9)	17 (19,10)	36 (40,5)	3 (3,4)	0 (0,0)	b.d.	141,1 (11,7)	96,6 (6,1)
Kang 2011	AML 5 mg/ LOS 50 mg N=92	54,2 (8,7)	m: 73 (79,4) k:19 (20,7)	72,1 (11,4)	b.d.	b.d.	24 (20,3)	10 (8,5)	21 (17,8)	47 (39,8)	12 (10,2)	4 (3,4)	18 (19,57)	143.334 (12.30)	96,8 (5,3)
	AML 10 mg, N=91	53,2 (10,3)	m: 75 (82,4) k:16 (17,6)	71,2 (10,3)	b.d.	b.d.	30 (26,6)	4 (3,5)	22 (19,5)	51 (45,1)	6 (5,3)	0 (0,0)	24 (26,37)	145,22 (11,33)	97,2 (6,0)
Kim 2011	AML/LOS, N=73	54,9 (11,0)	m: 52 (71,2) k:21 (28,8)	71,2 (12,4)	166,2 (7,9)	25,8 [†]	37 (50,7)	14 (19,2)	22 (30,1)	19 (26,0)	5 (6,9)	49 (67,1)	X	169,0 (9,2)	103,4 (8,68)

* W badaniach Hong 2012 i Kang 2011 podano liczby pacjentów stosujących wcześniej leki z poszczególnych grup, ale nie liczby pacjentów korzystających z używek, w badaniach Kim 2011 i Park 2012 postąpiono odwrotnie. W badaniu Park 2012 podano także udział pacjentów, którzy przestali palić tytoń lub pić alkohol wcześniej lub później niż 5 lat przed rozpoczęciem badania – wyniki te nie zostały ujęte w powyższym zestawieniu.

† obliczone na podstawie opublikowanych danych dotyczących wzrostu i wagi.

Alortia® w leczeniu nadciśnienia tętniczego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Masa ciała [kg (SD)]	Wzrost [cm (SD)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Wcześniejsze przyjmowanie leków [liczba (%)] – badania Hong 2012 i Kang 2011						Wartości ciśnienia [mm Hg (SD)]		
							Użytki – tytoń i alkohol [liczba (%)] – badania Kim 2011 i Park 2012*						Skurczowe (SBP)	Rozkurczowe (DBP)	
							ARB/ Tytoń: niepalący	ACE I/ Tytoń: w wywiadzie	β-bloker/ Tytoń: Obecnie palący	CCB/ Alkohol: Niepijący	Diuretyk/ Alkohol: w wywiadzie	Inne/ Alkohol: Obecnie pijący			Brak (pacjenci naiwni)
	AML, N=75	55,6 (9,7)	m: 59 (78,7) k:16 (21,3)	70,7 (10,0)	165,8 (6,9)	25,7 ⁺	32 (42,7)	22 (29,3)	21 (28,0)	10 (13,3)	2 (2,7)	63 (84,0)		170,5 (9,8)	102,3 (8,0)
Park 2012	AML 5 mg/ LOS 50 mg N=38	55.1 (9.2)	m: 28 (73,7) k:10 (26,3)	72.0 (12.6)	b.d.	b.d.	23 (60.5)	7 (18.4)	8 (21.1)	12 (31.6)	3 (7.9)	23 (60.5)		158.4 (18.0)	101.5 (5.8)
	AML 5 mg/ LOS 100 mg N=41	52.5 (8.6)	m: 30 (73,2) k:11 (26,8)	70.5 (10.7)	b.d.	b.d.	17 (41.5)	13 (31.7)	11 (26.8)	13 (31.7)	1 (2.4)	27 (65.9)		154.2 (15.6)	101.1 (5.8)
	AML 10 mg/ LOS 50 mg N=43	50.7 (10.8)	m: 27 (62,8) k:16 (37,2)	67.7 (10.5)	b.d.	b.d.	20 (46.5)	13 (30.2)	10 (23.3)	16 (37.2)	2 (4.7)	25 (58.1)		151.2 (13.5)	101.3 (5.9)
	AML 10 mg/ LOS 100 mg N=41	53.2 (10.6)	m: 26 (63,4) k:15 (36,6)	68.5 (12.4)	b.d.	b.d.	23 (56.1)	11 (26.8)	7 (17.1)	16 (39.0)	3 (7.3)	22 (53.7)		154.3 (15.9)	100.4 (5.3)
	AML 5 mg, N=40	53.1 (8.8)	m: 27 (67,5) k:13 (32,5)	66.3 (8.9)	b.d.	b.d.	24 (60.0)	10 (25.0)	6 (15.0)	18 (45.0)	2 (5.0)	20 (50.0)		151.1 (14.9)	100.8 (5.3)
	AML 10 mg, N=39	54.8 (10.5)	m: 23 (59,0) k:16 (41,0)	69.3 (9.6)	b.d.	b.d.	24 (61.5)	11 (28.2)	4 (10.3)	12 (30.8)	4 (10.3)	23 (59.0)		154.3 (14.2)	100.0 (4.5)
	LOS 50 mg, N=38	50.0 (8.8)	m: 26 (68,4) k:12 (31,6)	69.8 (12.1)	b.d.	b.d.	19 (50.0)	8 (21.1)	11 (29.0)	12 (31.6)	0 (0.0)	26 (68.4)		152.3 (12.6)	101.9 (5.5)

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Masa ciała [kg (SD)]	Wzrost [cm (SD)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Wcześniejsze przyjmowanie leków [liczba (%)] – badania Hong 2012 i Kang 2011 Użytki – tytoń i alkohol [liczba (%)] – badania Kim 2011 i Park 2012*						Wartości ciśnienia [mm Hg (SD)]		
							ARB/ Tytoń: niepalący	ACE I/ Tytoń: w wywiadzie	β-bloker/ Tytoń: Obecnie palący	CCB/ Alkohol: Niepijący	Diuretyk/ Alkohol: w wywiadzie	Inne/ Alkohol: Obecnie pijący	Brak (pacjenci naiwni)	Skurczowe (SBP)	Rozkurczowe (DBP)
	LOS 100 mg, N=40	55.5 (9.6)	m: 27 (67,5) k:13 (32,5)	69.8 (10.3)	b.d.	b.d.	25 (62.5)	8 (20.0)	7 (17.5)	18 (45.0)	0 (0.0)	22 (55.0)	 	157.8 (17.4)	101.7 (5.5)

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

	Hong 2012		Kang 2011		Kim 2011		Park 2012							
	AML 5 mg/ LOS 100 mg	LOS 100 mg,	AML 5 mg/ LOS 50 mg	AML 10 mg,	AML/LOS	AML	AML 5 mg/ LOS 50 mg	AML 5 mg/ LOS 100 mg	AML 10 mg/ LOS 50 mg	AML 10 mg/ LOS 100 mg	AML 5 mg	AML 10 mg	LOS 50 mg	LOS 100 mg
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	70	72	92	93	74	75	38	43	44	41	41	41	41	40
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	70	72	92	91	73	75	38	41	43	41	40	39	38	40
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]*	2 (2,9)	3 (4,2)	5 (5,4)	7 (7,5)	9 (12,2)	5 (6,7)	1 (2,6)	6 (14,0)	3 (6,8)	4 (9,6)	5 (12,2)	6 (14,6)	6 (14,6)	6 (15,0)
Przyczyna nieukończenia [n (%)]														
Pacjenci straceni z obserwacji	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	2 (4,5)	1 (2,4)	2 (4,9)	1 (2,4)	2 (4,9)	2 (5,0)
Działania niepożądane	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,2)	2 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	2 (4,9)	1 (2,4)	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)
Pacjenci, którzy wycofali zgodę	1 (1,4)	3 (4,2)	0 (0,0)	1 (1,1)	3 (4,1)	1 (1,3)	1 (2,6)	2 (4,7)	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	2 (4,9)	1 (2,4)	3 (7,5)
Decyzja lekarza/złamanie protokołu	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,3)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,3)	4 (10,5)	9 (20,9)	6 (13,6)	4 (9,8)	4 (9,8)	6 (14,6)	5 (12,2)	3 (7,5)

* W badaniu Park 2012 liczba pacjentów, którzy odeszli z badania nie odpowiada liczbie pacjentów wymienionych przy liście naruszeń prowadzących zwykle do nieukończenia badań (nie można stwierdzić, które z wymienionych przyczyn doprowadziły do nieukończenia badania).

Pacjent nie otrzymał leku	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,7)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (4,9)	3 (7,3)	0 (0,0)
Inne	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,2)	2 (2,2)	3 (4,1)	3 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Punkt końcowy	Badanie			
	Hong 2012	Kang 2011	Kim 2011*	Park 2012**
Średnia zmiana DBP (ciśnienia rozkurczowego)	+ (4 i 8 tyg.)	+ (4 i 8 tyg.)	+ (2, 6 i 8 tyg.)	+ (4 i 8 tyg.)
Średnia zmiana SBP (ciśnienia skurczowego)	+ (4 i 8 tyg.)	+ (4 i 8 tyg.)	+ (2, 6 i 8 tyg.)	+ (4 i 8 tyg.)
Odpowiedź na leczenie (% pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia*)	+	+	+	+ (4 lub 8 tyg.)

* SBP <140mmHg lub DBP <90 mmHg lub spadek SBP > 20 mmHg albo DBP > 10 mmHg; ** w badaniu Park 2012 punkty końcowe dotyczyły założenia

* Badanie Kim 2011 trwało 8 tygodni, jednak ze względu na fakt, że w 6 tygodniu leczenia podano części pacjentów hydrochlorotiazyd, w analizie uwzględniono tylko wyniki do 6 tygodnia.

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Parametr metodyki	Badanie			
	Hong 2012	Kang 2011	Kim 2011	Park 2012
Metoda badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby (pacjenci w obu grupach otrzymywali dodatkowo placebo celem zaślepienia)	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby (pacjenci w obu grupach otrzymywali dodatkowo 1 lub 2 tabletki placebo celem zaślepienia)	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby (pacjenci w obu grupach otrzymywali dodatkowo placebo celem zaślepienia)	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	9 ośrodków (Korea Południowa)	13 ośrodków (Korea Południowa)	8 ośrodków (Korea Południowa)	14 ośrodków (Korea Południowa)
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	142/142/142	185/183/184	149/148/148	329/320/320
Czas obserwacji	8 tyg. (obserwacja podstawowa)	8 tyg. (obserwacja podstawowa)	8 tyg. (obserwacja podstawowa, w 6 tygodniu podano części pacjentów hydrochlorotiazyd)	8 tyg. (obserwacja podstawowa)
Populacja	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem pierwotnym	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem pierwotnym	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem 2 stopnia	Dorośli pacjenci (młodszy niż 75 lat) z nadciśnieniem pierwotnym
Porównywane interwencje	AML 5 mg/LOS 100 mg (n=70) LOS 100 mg, (n=72) Obie interwencje stosowane raz dziennie	AML 5 mg/ LOS 50 mg (n=92) AML 10 mg, (n=91) Obie interwencje stosowane raz dziennie	AML 5mg/LOS 50 mg (n=74) AML 5 mg (n=75) Po 2 tygodniach badania 35 pacjentów (z SBP≥140 mm Hg) przeszło na AML 10 mg/LOS 50 mg (w grupie leku złożonego) lub AML 10 mg (50 pacjentów grupie monoterapii). W 6 tygodniu część pacjentów otrzymała dodatkowo hydrochlorotiazyd (z SBP≥140 mm Hg).	AML 5 mg/ LOS 50 mg (n=38) AML 5 mg/ LOS 100 mg (n=41) AML 10 mg/ LOS 50 mg (n=43) AML 10 mg/ LOS 100 mg (n=41) AML 5 mg, (n=40) AML 10 mg, (n=39) LOS 50 mg, (n=38) LOS 100 mg, (n=40) Wszystkie interwencje stosowane raz

* W raporcie korzystano z wyników tylko do 6 tygodnia badania.

Parametr metodyki	Badanie			
	Hong 2012	Kang 2011	Kim 2011	Park 2012
				dziennie
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Nie
Udział sponsora	Opisany, Hanmi Pharmaceutical Ltd, Korea	Opisany, Hanmi Pharmaceutical Ltd, Korea	Opisany, Hanmi Pharmaceutical Ltd, Korea	Opisany, Hanmi Pharmaceutical Ltd, Korea
Analiza ITT	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci, którzy mieli pomiar ciśnienia na początku badania i chociaż raz w jego trakcie Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej 1 dawkę leku	Tak Analiza skuteczności: nie sprecyzowano* Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej 1 dawkę leku	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci, którzy mieli pomiar ciśnienia na początku badania i chociaż raz w jego trakcie Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej 1 dawkę leku	Tak Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność leku złożonego AML 5 mg/ LOS 100 mg niż monoterapia LOS 100 mg	H: noninferiority Skuteczność leku złożonego AML 5 mg/ LOS 50 mg co najmniej taka sama jak monoterapii AML 10 mg	H: b.d. Prawdopodobnie superiority: wyższa skuteczność leku złożonego AML / LOS niż monoterapii AML	H: superiority Wyższa skuteczność jednej z interwencji

*W analizie skuteczności brak jednego uczestnika, który odszedł z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie podano powodu, dla którego nie ujęto go w analizie.

Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji†	Zaślepienie badaczy i badanych†	Zaślepienie oceny efektów†	Niekompletne dane zaadresowane*	Selektywne raportowanie*	Ogólne ryzyko błędu systematycznego†
Hong 2012	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane
Kang 2011	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane
Kim 2011	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane
Park 2012	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i badanych
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako zaślepione, ale nieznana metoda zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego
 - badanie niez zaślepione, zaślepione niepoprawnie lub brak danych na temat zaślepienia – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego

* niskie/wysokie ryzyko błędu systematycznego.

† niskie/wysokie/nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- ocena efektów opisana jako zaślepienia, ale nieznaną metodą zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- ocena efektów niezaślepienia, zaślepienia niepoprawnie lub brak danych na temat zaślepienia – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - utrata z obserwacji niezminiająca wyniku porównania lub istotności statystycznej – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - utrata z obserwacji potencjalnie zmieniająca wynik porównania lub istotności statystycznej – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- Selektowne raportowanie
 - raportowanie wyników dla wszystkich zadeklarowanych w projekcie badania punktów końcowych - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak wyników dla jednego lub więcej punktów końcowych deklarowanych w projekcie badania – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość*
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznanne ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

* Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

Aneks 10. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tabela 45. Randomizowane badania kliniczne dotyczące Sativexu we wskazaniu łagodzenie spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT00940680	Efficacy/Safety of Amlodipine Plus Losartan Versus Losartan in Patients With Essential Hypertension	Preparat złożony amlodypina+losartan	Losartan	Nie	Hong B-K, Park CG, Kim KS, Yoon MH, Yoon HJ, Yoon JH, Yang JY, Choi YJ, Cho SY. Comparison of the Efficacy and Safety of Fixed-Dose Amlodipine/Losartan and Losartan in Hypertensive Patients Inadequately Controlled with Losartan. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> 2012; 12 (3): 189-195
NCT00940667	Efficacy/Safety of Amlodipine Plus Losartan Versus Amlodipine in Patients With Essential Hypertension	Preparat złożony amlodypina+losartan Amlodypina	-	Nie	Kang S-M, Youn J-C, Chae SC, Park CG, Yang JY, Kim MH, Hong TJ, Kim CH, Kim JJ, Shin DG, Jung JW, Yoon JH, Park SH, Kwon J, Cho SY. Comparative Efficacy and Safety Profile of Amlodipine 5 mg/Losartan 50 mg Fixed-Dose Combination and Amlodipine 10 mg Monotherapy in Hypertensive Patients Who Respond Poorly to Amlodipine 5 mg Monotherapy: An 8-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase III Noninferiority Study. <i>Clinical Therapeutics</i> 2011; 33(12)
NCT01127217	Efficacy/Safety of Amlodipine Plus Losartan Versus Amlodipine in Patients With Stage 2 Hypertension	Preparat złożony amlodypina+losartan	Amlodypina	Nie	Kim SH, Ryu KH, Lee N-H, Kang J-H, Kim W-S, Park S-W, Lee H-Y, Kim J-J, Ahn Y-K, Suh SY. Efficacy of fixed-dose amlodipine and losartan combination compared with amlodipine monotherapy in stage 2 hypertension: a randomized, double blind, multicenter study. <i>BMC Research Notes</i> 2011, 4:461
NCT00942344	Efficacy and Safety of Amlodipine and Losartan in Patients With Essential Hypertension	Preparat złożony amlodypina+losartan	Amlodypina Losartan	Nie	Park C-G, Youn H-J, Chae S-C, Yang J-Y, Kim M-H, Hong T-J, Kim CH, Kim JJ, Hong B-K, Jeong J-W, Park S-H, Kwan J, Choi Y-J, Cho S-Y. Evaluation of the Dose-Response Relationship of Amlodipine and Losartan Combination in Patients with Essential Hypertension. An 8-Week, Randomized, Double-Blind, Factorial, Phase II, Multicenter Study. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> 2012; 12 (1): 35-47

Aneks 11. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

EMA

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

URPL

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

FDA/MedWatch

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

Lareb

Na stronie internetowej holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Alortia®.

MHRA

Na stronie internetowej MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Alortia®.

DrugLib

Na stronie internetowej bazy leków DrugLib nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Alortia®.

Gezondheidsraad

Na stronie internetowej holenderskiej Gezondheidsraad nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa preparatu Alortia®.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL

Nadwrażliwość

Należy uważnie monitorować pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno - elektrolitowej

U pacjentów z zaburzeniami wodno - elektrolitowymi, w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, diety z małą zawartością soli, biegunki lub wymiotów, może wystąpić objawowe niedociśnienie, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki. Zaburzenia te należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Alortia lub zastosować mniejszą dawkę początkową.

Zaburzenia elektrolitowe

Zaburzenia elektrolitowe występują często u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, z cukrzycą lub bez, i należy je wyrównać. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nefropatią, hiperkaliemia występowała częściej w grupie leczonej losartanem w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Dlatego należy monitorować stężenie potasu i kreatyniny w osoczu, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca i klirensiem kreatyniny wynoszącym 30-50 ml/min.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania losartanu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu i zamiennikami soli zawierającymi potas.

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Alortia u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, których mechanizm działania polega na hamowaniu układu renina-angiotensyna. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alortia w tej grupie pacjentów.

Choroba wieńcowa i choroba naczyń mózgowych

Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniowo-mózgową może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Pacjenci z niewydolnością serca

U pacjentów z niewydolnością serca, z zaburzeniami czynności nerek lub bez, istnieje – tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna - ryzyko ciężkiego niedociśnienia i (często ostrej) niewydolności nerek. Brak wystarczających doświadczeń terapeutycznych w stosowaniu losartanu u pacjentów z niewydolnością serca i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień IV wg NYHA), jak również u pacjentów z niewydolnością serca i objawowymi, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania losartanu w tych grupach pacjentów. Podczas skojarzonego stosowania losartanu i leków beta-adrenolitycznych należy zachować ostrożność.

Należy zachować ostrożność, stosując antagonistów wapnia, takich jak amlodypina zawarta w produkcie leczniczym Alortia, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu. W trakcie długoterminowych, kontrolowanych placebo badań z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg NYHA), w grupie otrzymującej amlodypinę występowało więcej przypadków obrzęku płuc niż w grupie przyjmującej placebo.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Nie wolno stosować produktu leczniczego Alortia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu i wartości AUC są większe. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie amlodypiny należy zatem rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki, zachowując ostrożność zarówno na początku leczenia, jak i podczas zwiększania dawki.

Na podstawie danych farmakokinetycznych wskazujących na znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy rozważyć stosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też nie wolno podawać losartanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami nerek

W następstwie zahamowania układu renina-angiotensyna, obserwowano zaburzenia czynności nerek z niewydolnością nerek włącznie (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub uprzednio występującymi zaburzeniami czynności nerek). Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Zmiany te mogą ustępować po zakończeniu leczenia. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Jeśli podawanie AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leki przeciwnadciśnieniowe na leczenie o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli zachodzi taka konieczność, zastosować terapię zastępczą.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Podobnie jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan oraz inni antagoniści angiotensyny są widocznie mniej skuteczni w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Dzieci i młodzież

Z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, nie zaleca się stosowania amlodypiny/losartanu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Produkt leczniczy Alortia zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy stosować tego produktu leczniczego.

Aneks 12. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.2 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Komparatory	1.3.1 – leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego w Polsce 1.3.2 – uzasadnienie doboru komparatorów 1.3.3-1.3.4 – opisy poszczególnych komparatorów
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodę przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategie wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania		
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów	4.2 Opracowania	Nie zidentyfikowano

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

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

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego.	14
Tabela 2. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym.....	23
Tabela 3. Sposob i poziom finansowania preparatów losartanu.	35
Tabela 4. Sposob i poziom finansowania preparatów amlodypiny.	39
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali JADAD.	54
Tabela 6. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.	56
Tabela 7. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.	57
Tabela 8. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.	58
Tabela 9. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia – 8. (6.) tydzień leczenia.	59
Tabela 10. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.	61
Tabela 11. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.	62
Tabela 12. Zdarzenia niepożądane ogółem – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.....	64
Tabela 13. Poważne zdarzenia niepożądane – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.....	65
Tabela 14. Poważne zdarzenia niepożądane – preparat złożony vs monoterapia – badanie Park 2012.....	65
Tabela 15. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.....	66
Tabela 16. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – preparat złożony vs monoterapia – badanie Park 2012.....	66
Tabela 17. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.	66
Tabela 18. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – preparat złożony vs monoterapia – badanie Park 2012.....	67
Tabela 19. Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.	67
Tabela 20. Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym – preparat złożony vs monoterapia – badanie Park 2012.....	68
Tabela 21. Zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.	68
Tabela 22. Zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim – preparat złożony vs monoterapia – badanie Park 2012.....	69
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.....	69
Tabela 24. Zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym – preparat złożony vs monoterapia – badanie Park 2012.....	70

Tabela 25. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	71
Tabela 26. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	72
Tabela 27. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	73
Tabela 28. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia amlodypiną – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	73
Tabela 29. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia amlodypiną – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	75
Tabela 30. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia amlodypiną – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	75
Tabela 31. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem losartanu – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	77
Tabela 32. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	78
Tabela 33. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	79
Tabela 34. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	79
Tabela 35. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	80
Tabela 36. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	81
Tabela 37. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	83
Tabela 38. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	84
Tabela 39. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	85
Tabela 40. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	86
Tabela 41. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	88
Tabela 42. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	89
Tabela 43. Strategia przeszukiwania bazy Medline i EMBASE (Elsevier) – data przeszukiwania: 19.05.2014.....	99
Tabela 44. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 19.05.2014.....	99
Tabela 45. Randomizowane badania kliniczne dotyczące Sativexu we wskazaniu łagodzenie spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.....	116

Spis rycin

Rysunek 1. Możliwe połączenia klas leków hipotensyjnych. ²	21
Rysunek 2. Selekcja prac włączonych do opracowania – vs amlodypina i losartan	49
Rysunek 3. Selekcja prac włączonych do opracowania – vs amlodypina lub losartan	50
Rysunek 4. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza	57
Rysunek 5. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	58
Rysunek 6. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	59
Rysunek 7. Średnia zmiana SBP– preparat złożony vs monoterapia – 8. (6.) tydzień leczenia.....	60
Rysunek 8. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	62
Rysunek 9. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	63
Rysunek 10. Zdarzenia niepożądane ogółem – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.....	64
Rysunek 11. Poważne zdarzenia niepożądane – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.....	65
Rysunek 12. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.....	66
Rysunek 13. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.....	67
Rysunek 14. Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.....	68
Rysunek 15. Zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.....	69
Rysunek 16. Zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym – preparat złożony vs monoterapia – metaanaliza.....	70
Rysunek 17 Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	71
Rysunek 18. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	72
Rysunek 19. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia amlodypiną – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	73
Rysunek 20. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia amlodypiną – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	74
Rysunek 21. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia amlodypiną – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	75
Rysunek 22. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia amlodypiną – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	76
Rysunek 23. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem losartanu – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	77

Rysunek 24. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	78
Rysunek 25. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	79
Rysunek 26. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	80
Rysunek 27. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza	81
Rysunek 28. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia prowadzona z wykorzystaniem losartanu – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	82
Rysunek 29. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	84
Rysunek 30. Średnia zmiana DBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	85
Rysunek 31. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	86
Rysunek 32. Średnia zmiana SBP – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	87
Rysunek 33. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 4. (2.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	89
Rysunek 34. Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia – preparat złożony vs monoterapia w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym – 8. (6.) tydzień leczenia – metaanaliza.....	90

Piśmiennictwo

- ¹ dr med. Gajewski P (red.) (2012). Interna Szczeklika 2012. Kraków: Medycyna Praktyczna
- ² Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. Tłumaczenie: dr n. med. Jędrusik P, dr n. med. Wysocka A
- ³ <http://www.forumfarmaceutyczne.pl/index.php/aktualnoci/39-news/317-diagnoza-stanu-zdrowia-polakow-wedug-natpol-2011>
- ⁴ Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do marca 2014 r. Dostęp on-line: http://www.nfz.gov.pl/new/art/6198/refundacja_sty_marz_2014.xls
- ⁵ <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/150-zlc-131-2012/548-131-2012-zlc>
- ⁶ http://www.sercowesprawy.info/files/Raport%20Ko%20C5%84cowy%20Brass%20dla%20GRMP_Preparatami%20z%20grupy%20antagonist%20C3%B3w%20wapnia%20i%200....pdf
- ⁷ <http://czasopisma.viamedica.pl/nt/article/view/34045>
- ⁸ Zespół redagujący: Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K, Tykarski A, Dziwura J. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.
- ⁹ Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *European Heart Journal* (2011) 32, 2499–2506
- ¹⁰ Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension*. 2009;53:480–486.
- ¹¹ Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755–62.
- ¹² Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL on the behalf of American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* 2010; 4(1): 42–50
- ¹³ Ruzicka M, Leenen FH. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs*. 2001;61:943-954.
- ¹⁴ Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *The American Journal of Medicine* 2009;122: 290-300
- ¹⁵ Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427-1434.

- ¹⁶ Dezii CM. Medication noncompliance: what is the problem? *Manag Care*. 2000;9(9 Suppl):7-12.
- ¹⁷ Ziegelstein RC. Adherence to medication regimens and recommended lifestyle changes in patients with cardiovascular disease. *Adv Stud Med*. 2003;3:150-156.
- ¹⁸ Michalsen A, Konig G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart*. 1998;80:437-441.
- ¹⁹ Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine* (2007) 120, 713-719.
- ²⁰ Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Wu EQ, Bensimon AG. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Current Medical Research and Opinion* 2010;26(9):2065-2076
- ²¹ 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.
- ²² Kale S, Patil A, Mandlecha RH, Compliance and adverse drug effects of antihypertensives in rural India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2011;5(4):775-779
- ²³ prof. dr hab. n. med. Waldermar Janiec (red.) (2008). *Kompedium Farmakologii*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL
- ²⁴ Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE 2011
- ²⁵ Wytyczne oceny technologii medycznych, Wersja 2.1. AOTM
- ²⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. Analiza Weryfikacyjna wniosku o objęcie refundacją leku Egiramlon (ramirył+amlodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze. Nr: AOTM-DS-4350-06/2012
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/131/AWA/2013_02_15_AWA_Egiramlon.pdf
- ²⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014
- ²⁸ Kim SH, Kim YD, Lim DS, Yoon MH, Ahn YK, On YK, Lee JW, Kim IJ, Park JB, Kim JJ, Chung WS, Yang JY, Seo HS, Shin EK, Kim HS; Korean Multicenter Amlodipine Study Investigators. Results of a phase III, 8-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, parallel-group clinical trial to assess the effects of amlodipine camsylate versus amlodipine besylate in Korean adults with mild to moderate hypertension. *Clin Ther*. 2007 Sep;29(9):1924-36.
- ²⁹ Park JY, Kim KA, Lee GS, Park PW, Kim SL, Lee YS, Lee YW, Shin EK. Randomized, open-label, two-period crossover comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of two amlodipine formulations in healthy adult male Korean subjects. *Clin Ther*. 2004 May;26(5):715-23.
- ³⁰ Gould AL, Unniachan S, Wu D. Indirect treatment comparison between fixed-dose-combinations of amlodipine/losartan and amlodipine/valsartan in blood pressure control. *Int J Clin Pract*, February 2014, 68, 2, 163-172