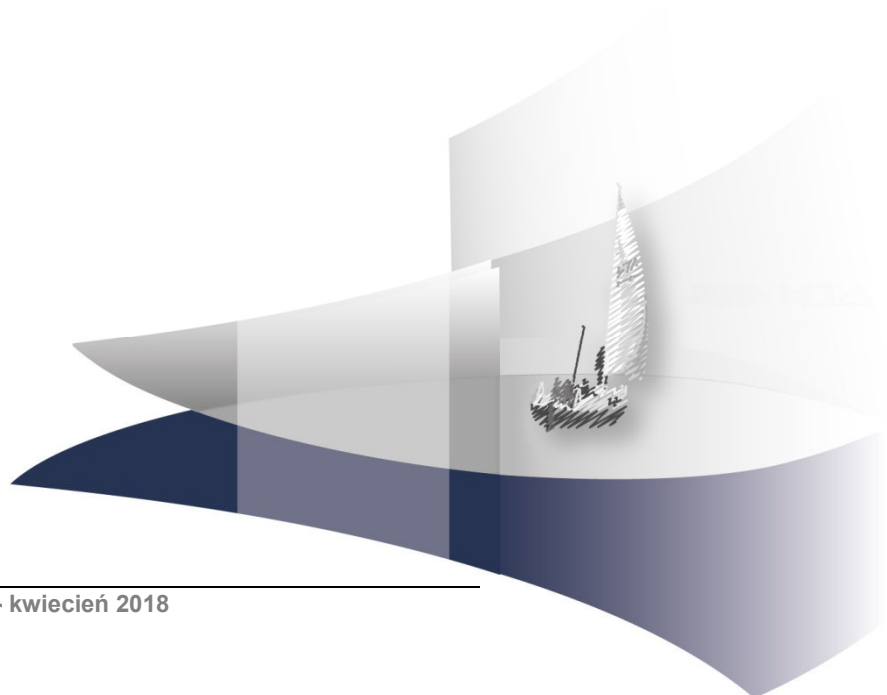


## **ANALIZA KLINICZNA**

**WALSARTAN / ROZUWASTATYNA (VALAROX) W TERAPII  
DOROSŁYCH Z NADCIŚNIENIEM TĘNICZYM, Z DUŻYM  
SZACOWANYM RYZYKIEM PIERWSZEGO ZDARZENIA  
SERCOWO-NACZYNIOWEGO LUB Z WSPÓŁWYSTĘPUJĄCĄ  
HIPERCHOLESTEROLEMIĄ**

Wersja 2.0



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 15 grudnia 2017

Analizę uzupełniono w celu dostosowania do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie znak OT.4330.6.2018.AKa.JW.4. Uzupełnienie zakończono dnia 13.04.2018 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] nadzorowanie i koordynowanie prac, włączanie i wykluczanie badań, korekta charakterystyk włączonych prac, formułowanie tekstu analizy

[REDACTED] włączanie i wykluczanie badań, charakterystyka badań pierwotnych, ekstrakcja wyników badań pierwotnych, formułowanie tekstu analizy

[REDACTED] charakterystyka opracowań wtórnych, ekstrakcja wyników opracowań wtórnych, poszerzona analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **KRKA-Polska Sp. z o.o.**

ul. Równoległa 5  
02-235 Warszawa, Polska

Zamawiającego reprezentowała:

Agnieszka Molenda-Wiśniewska

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>11</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>16</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	16
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	16
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>18</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	18
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	18
2.2.1. Analiza podstawowa .....	18
2.2.2. Analiza uzupełniająca .....	20
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	21
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	21
2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej .....	22
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	23
2.4. Ocena wiarygodności badań.....	23
2.5. Ekstrakcja danych .....	24
2.6. Analiza statystyczna.....	25
<b>3. WYNIKI WYSZUKANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>26</b>
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	26
3.1.1. Analiza podstawowa .....	26
3.1.2. Analiza uzupełniająca .....	27
3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych .....	29
3.2.1. Badanie włączone do analizy podstawowej .....	29
3.2.2. Opracowania wtórne włączone do analizy uzupełniającej.....	31
3.2.3. Badania pierwotne zidentyfikowanych w ramach odnalezionych opracowań wtórnych .....	36
<b>4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>40</b>
4.1. Analiza podstawowa .....	40
4.1.1. Analiza skuteczności terapii skojarzonej z VAL i ROS .....	40
4.1.2. Analiza bezpieczeństwa terapii skojarzonej z VAL i ROS .....	42
4.2. Analiza uzupełniająca .....	43
4.2.1. Wyniki opracowań wtórnych.....	43

4.2.2. Wyniki na podstawie badań pierwotnych dla porównania FDC vs SO/terapia wielolekowa zidentyfikowanych w ramach odnalezionych opracowań wtórnych.....	47
<b>5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>57</b>
5.1. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa VAL i ROS .....	57
<b>6. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>60</b>
<b>7. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>61</b>
7.1. Analiza podstawowa .....	61
7.2. Analiza uzupełniająca .....	61
<b>8. OGRANICZENIA.....</b>	<b>63</b>
<b>9. DYSKUSJA .....</b>	<b>65</b>
<b>10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....</b>	<b>69</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>70</b>
<b>12. SPIS TABEL .....</b>	<b>73</b>
<b>13. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>75</b>
<b>14. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>76</b>
<b>ANEKS A .....</b>	<b>77</b>
A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych .....	77
A.1.1. Analiza podstawowa .....	77
A.1.2. Analiza uzupełniająca .....	78
A.2. Charakterystyka badań pierwotnych.....	80
A.2.1. Analiza podstawowa .....	80
A.2.2. Analiza uzupełniająca .....	82
A.3. Ocena wiarygodności badań (Cochrane Handbook).....	94
A.3.1. Analiza podstawowa .....	94
A.3.2. Analiza uzupełniająca .....	95
A.4. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej .....	97
A.4.1. Analiza uzupełniająca .....	97
A.5. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	103
A.5.1. Analiza podstawowa .....	103
A.5.2. Analiza uzupełniająca .....	104
A.6. Badania kliniczne w toku.....	107
A.7. Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	107
A.8. Formularze do oceny wiarygodności badań .....	108

A.9. Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy..... 112

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ACE-I</b>	Inhibitory konwertazy angiotensyny ( <i>Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AMD</b>	Amlodypina
<b>AMSTAR</b>	Narzędzie pomiarowe do oceny przeglądów systematycznych ( <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ARB</b>	Antagoniści receptora angiotensyny II ( <i>Angiotensin Receptor Blockers</i> )
<b>ASA</b>	Aspiryna
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>AT-1r</b>	Receptor angiotensyny II typu 1
<b>ATL</b>	Atenelol
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BMI</b>	Indeks masy ciała ( <i>Body Mass Index</i> )
<b>BP</b>	Ciśnienie tętnicze ( <i>Blood Pressure</i> )
<b>CAD</b>	Choroba wieńcowa ( <i>Coronary Artery Disease</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CK</b>	Kinaza kreatynowa ( <i>Creatine Kinase</i> )

<b>CRD</b>	Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania, Brytyjskiej Służby Zdrowia ( <i>Center For Review and Dissemination</i> )
<b>CV</b>	Sercowo-naczyniowe ( <i>Cardiovascular</i> )
<b>CVD</b>	Choroba sercowo-naczyniowa ( <i>Cardiovascular Disease</i> )
<b>DBP</b>	Ciśnienie tętnicze rozkurczowe ( <i>Diastolic Blood Pressure</i> )
<b>EKG</b>	Elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>Euro – Quality of Life Questionnaire – 5 Domain</i> )
<b>ESC</b>	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne ( <i>European Society of Cardiology</i> )
<b>ESH</b>	Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego ( <i>European Society of Hypertension</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. żywności i leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FDC</b>	Jednotabletkowa kombinacja leków ( <i>Fixed-Dose Combination</i> )
<b>GFR</b>	Współczynnik przesączania kłębuszkowego ( <i>Glomerular Filtration Rate</i> )
<b>HDL</b>	Lipoproteiny wysokiej gęstości ( <i>High-Density Lipoprotein</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>HYD</b>	Hydrochlorotiazyd
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention-To-Treat</i> )
<b>IS</b>	Istotne statystycznie
<b>LIZ</b>	Lizynopryl
<b>LDL</b>	Lipoproteina niskiej gęstości ( <i>Low-Density Lipoprotein</i> )

<b>LSM</b>	Metoda najmniejszych kwadratów ( <i>Least Mean Square</i> )
<b>MAQ</b>	Kwestionariusz oceny adherencji ( <i>Medication Adherence Questionnaire</i> )
<b>MD</b>	Różnica średnich ( <i>Mean Difference</i> )
<b>MI</b>	Zawał mięśnia sercowego ( <i>Myocardial Infarction</i> )
<b>MHRA</b>	Agencja ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych ( <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCEP-ATP</b>	Narodowy Program Edukacji o Cholesterolu-Panel Leczenia Dorosłych ( <i>National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel</i> )
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, którym poddanie interwencji przez określony czas prowadzi do wystąpienia jednego dodatkowego zdarzenia korzystnego ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-Randomized Controlled Trial</i> )
<b>NT</b>	Nadciśnienie tętnicze
<b>NS</b>	Nieistotne statystycznie
<b>NYHA</b>	Skala klasyfikacji ciężkości niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego ( <i>New York Heart Association</i> )
<b>OB</b>	Okres Badania
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )



<b>PLC</b>	Placebo
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>Q.D.</b>	Raz dziennie ( <i>Quaque Die</i> )
<b>RAA</b>	Renina – Angiotensyna – Aldosteron
<b>RAM</b>	Rampiryl
<b>RB</b>	Korzyść względna ( <i>Risk benefit</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>ROS</b>	Rozuwastatyna ( <i>Rosuvastatin</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ( <i>Serious Adverse Events</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard Error</i> )
<b>SO</b>	Standardowa opieka
<b>SBP</b>	Ciśnienie tętnicze skurczowe ( <i>Systolic Blood Pressure</i> )
<b>SMD</b>	Standaryzowana Średnia Różnic ( <i>Standardized Mean Difference</i> )
<b>SYM</b>	Symwastatyna
<b>TC</b>	Cholesterol całkowity ( <i>Total Cholesterol</i> )
<b>TG</b>	Triglicerydy
<b>Th</b>	Test heterogeniczności

<b>TLC</b>	Program zmiany stylu życia <i>(Therapeutic Lifestyle Change)</i>
<b>TSH</b>	Hormon tyreotropowy <i>(Thyroid-Stimulating Hormone)</i>
<b>ULN</b>	Górna granica normy <i>(Upper Limit of Normal)</i>
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VAL</b>	Walsartan <i>(Valsartan)</i>
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa <i>(Visual Analog Scale)</i>
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>
<b>WMD</b>	Średnia Ważona Różnic <i>Weighted Mean Difference</i>

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa jednotabletkowej terapii skojarzonej z walsartanu (VAL) i rozuwastatyny (ROS) w terapii dorosłych pacjentów skutecznie leczonych za pomocą terapii złożonej z VAL i ROS w nadciśnieniu tętniczym (NT), z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV) lub w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej), mieszanej dyslipidemii (typu IIb) lub homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (kody ICD-10: I10–I15, E78.0, E78.2).

Ponadto w ramach analizy klinicznej przeprowadzono również ocenę wpływu zastąpienia wielotabletkowej terapii skojarzonej przez terapię jednotabletkową w odniesieniu do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich (*adherence, compliance, persistence*) oraz zwiększenia efektów terapeutycznych u pacjentów z wysokim ryzykiem CV.

### ■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. [1, 2] Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji dowodów najwyższej jakości metodologicznej.

#### **Analiza podstawowa**

W tej części analizy poszukiwano w sposób systematyczny badań porównujących bezpośrednio jednotabletkową terapię VAL/ROS względem terapii skojarzonej z VAL i ROS w osobnych preparatach. Z uwagi na brak badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia, analizę kliniczną oparto o wyniki badania RCT, w którym przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z VAL i ROS w postaci osobnych tabletek względem monoterapii lekami VAL oraz ROS. Takie postępowanie uznano za uzasadnione, gdyż połączenie obu substancji czynnych w jednej tabletkę nie wpływa na profil farmakologiczny obu leków, przez co aktywność poszczególnych substancji składowych pozostaje na niezmiennym poziomie względem obu leków stosowanych jednocześnie w oddzielnych tabletkach. Z kolei porównanie terapii wielolekowej z poszczególnymi interwencjami składowymi jest podejściem rekomendowanym przez WHO w ramach oceny efektywności klinicznej leczenia skojarzonego. [3]

#### **Analiza uzupełniająca**

Analizę uzupełniającą przeprowadzono w oparciu o wyniki opracowań wtórnych i metaanaliz, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, oceniających wpływ FDC na stopień przestrzegania zaleceń lekarskich oraz zwiększenie efektów terapeutycznych w porównaniu z tą samą terapią realizowaną z zastosowaniem osobnych tabletek lub standardową opieką lekarską (SO). Z uwagi na ograniczenia metodologiczne odnalezionych opracowań wtórnych, w tej części analizy przedstawiono również szczegółowe wyniki wszystkich

badan pierwotnych porównujących FDC względem leczenia z zastosowaniem osobnych tabletek lub SO, które zidentyfikowane zostały na podstawie dostępnych opracowań wtórnych.

## ■ Charakterystyka badań klinicznych / opracowań wtórnych

### *Analiza podstawowa*

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano ogółem 677 rekordów, w tym powtarzające się tytuły, z których do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 13 prac. Kryteria włączenia do analizy spełniło 1 badanie (Jang 2015) opisane w 3 pozycjach bibliograficznych.

Celem badania Jang 2015 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z VAL i ROS w porównaniu z VAL oraz ROS stosowanych w monoterapii u dorosłych pacjentów z NT i współistniejącą hipercholesterolemią, bez względu na wcześniejszą terapię lekami hipotensyjnymi i hipolipemizującymi. Badanie zostało zaprojektowane jako randomizowana (typ IIA wg AOTMiT), podwójnie zaślepiena, wielośrodkowa próba kliniczna III fazy, przeprowadzona w układzie 3 grup równoległych. Jego celem było wykazanie przewagi VAL i ROS nad monoterapią VAL w odniesieniu do redukcji SBP i DBP oraz nad ROS w odniesieniu do redukcji stężenia LDL. Badanie składało się z 2 etapów: 1. etap obejmował 6-tygodniowy program zmiany stylu życia, 2. etap stanowiło badanie randomizowane. Łącznie w etapie 2. zrandomizowano 123 pacjentów (43 do grupy stosującej VAL i ROS, 41 do grupy VAL i PLC oraz 39 do grupy ROS i PLC). Okres leczenia oraz obserwacji wynosił 8 tygodni. Badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w obszarach dotyczących procesu randomizacyjnego, zaślepienia pacjentów i personelu medycznego, czy selektywnego raportowania wyników. W pracy nie podano natomiast informacji na temat zaślepienia oceny wyników oraz ukrycia kodu alokacji, z tego powodu, w tych kategoriach ryzyko błędu systematycznego uznano za niejasne.

### *Analiza uzupełniająca*

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano ogółem 1132 rekordy, w tym powtarzające się tytuły, z których do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 57 prac, ostatecznie do analizy włączono 6 opracowań wtórnych.

W ramach 3 prac (Banerjee 2016, Rash 2016, Santo 2016) oceniano różne interwencje mogące przyczynić się do poprawy stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich. Dwa pozostałe przeglądy (Bahiru 2017, Charan 2013), ukierunkowane były na ocenę FDC, względem innych interwencji w tym m.in. względem placebo, monoterapii lub terapii złożonej ale nie obejmującej wszystkich leków wchodzących w skład FDC. Kumulacja ilościowa przeprowadzona w pracy Webster 2016 uwzględniała wyłącznie badania odpowiadające zarówno analizowanej interwencji (FDC) jak i komparatorom (SO), jednakże nie była poprzedzona systematycznym przeglądem literatury.

Na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych zidentyfikowano łącznie 6 badań pierwotnych, których założenia metodologiczne były zbieżne z predefiniowanym zapytaniem klinicznym w odniesieniu do populacji, interwencji oraz ocenianych efektów (CRUCIAL, UMPIRE, IMPACT, Kanyini GAP, FOCUS oraz Soliman 2011). Wszystkie badania stanowiły randomizowane, wielośrodkowe, otwarte próby kliniczne. W pięciu oceniano adherencję, skuteczność i bezpieczeństwo terapii FDC, w której skład wchodził co najmniej 1 lek hipotensyjny oraz 1 lek hipolipemizujący, w porównaniu z SO (UMPIRE, IMPACT, Kanyini-GAP, Soliman 2011) lub z terapią złożoną z osobnych tabletek wchodzących w skład FDC (FOCUS) w prewencji pierwotnej lub wtórnej zdarzeń CV. Jedynie w badaniu CRUCIAL ocenie nie podlegało przestrzeganie zaleceń lekarskich, a w pracy tej

analizowano skuteczność i bezpieczeństwo terapii FDC względem SO – badanie to ze względu na ograniczeń metodologicznych nie zostało poddane kumulacji z pozostałymi pracami. Łącznie we wszystkich badaniach uczestniczyło 5468 pacjentów, przy czym w 5 badaniach (UMPIRE, IMPACT, Kanyini GAP, FOCUS oraz Soliman 2011) populację docelową stanowili chorzy z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną chorobą sercowo-naczyniową (CVD), natomiast w 1 pracy analizowano pacjentów z NT i dyslipidemią. Okres obserwacji wynosił od 3 do 23 miesięcy (mediana).

## ■ Wyniki analizy podstawowej

### *Analiza skuteczności*

Randomizowane badanie Jang 2015 wykazało, że terapia skojarzona z VAL i ROS u osób ze współistniejącymi NT oraz hipercholesterolemią pozwala na uzyskanie co najmniej porównywalnych korzyści klinicznych w odniesieniu do kontroli NT oraz stężenia cholesterolu, odpowiednio względem monoterapii z wykorzystaniem VAL oraz ROS.

Terapia skojarzona z VAL i ROS w porównaniu z monoterapią lekiem hipotensyjnym (VAL) po 8 tygodniach leczenia prowadzi do:

- istotnej statystycznie większej redukcji DBP (LSM = -3,90 mm Hg, p = 0,02)
- porównywalnej redukcji SBP (LSM = -2,4 mm Hg; p = 0,42)
- uzyskania docelowych wartości BP u numerycznie wyższego odsetka pacjentów (51% vs 35%; RB = 1,46 [0,87; 2,45]; p = 0,14).

Terapia skojarzona z VAL i ROS w porównaniu z monoterapią lekiem hipolipemizującym (ROS) po 8 tygodniach leczenia prowadzi do:

- numerycznie większej redukcji stężenia LDL (LSM = -5%; p = 0,16),
- uzyskania docelowych wartości LDL u numerycznie wyższego odsetka pacjentów (100% vs 91%; RB = 1,09 [0,98; 1,22]; p = 0,09)

### *Analiza bezpieczeństwa*

**Terapia skojarzona z VAL i ROS nie prowadzi do znamienego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z VAL oraz ROS stosowanymi w monoterapii.** Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka:

- AE ogółem:
  - względem VAL (23% vs 17%; RR = 1,36 [0,57; 3,24]),
  - względem ROS (23% vs 11%; RR = 2,15 [0,74; 6,29]),
- AE potencjalnie związanych z leczeniem,
  - względem VAL (2% vs 5%; RR = 0,48 [0,04; 5,06]),
  - względem ROS (2% vs 3%; RR = 0,86 [0,06; 13,28]),
- SAE ogółem:
  - względem VAL (2% vs 0%; RR = 2,86 [0,12; 68,35]),
  - względem ROS (2% vs 0%; RR = 2,59 [0,11; 61,75]).

Większość zgłaszanych AE miała charakter łagodny i ustępowała po zakończonym leczeniu. U żadnego z pacjentów AE nie były przyczyną utraty z badania.

## ■ Wyniki analizy uzupełniającej

### *Analiza skuteczności*

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w ramach odnalezionych opracowań wtórnych wykazały, że **terapia FDC** w porównaniu z SO **przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy stopnia adherencji** (metaanaliza Webster 2016: RR = 1,58 [1,32; 1,90]; p<0,001; metaanaliza Rash 2014: SMD = 0,38 [0,22; 0,55]). Ponadto, wykazano że **terapia FDC w stosunku do SO przyczynia się do istotnej statystycznie:**

- **redukcji SBP** (metaanaliza Webster 2016: MD = -2,46 mm Hg [-4,55; -0,37]),
- **redukcji stężenia LDL** (metaanaliza Webster 2016: MD = -0,09 mmol/l [-0,18; 0,00]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu, zdarzeń CV, czy jakości życia pacjentów.

Wyniki metaanalizy własnej badań RCT porównujących FDC w stosunku do SO lub terapii wielolekowej z wykorzystaniem tych samych substancji aktywnych wskazują, iż **FDC przynosi istotną statystycznie korzyść w postaci:**

- **zwiększenia prawdopodobieństwa adherencji terapeutycznej** (4 RCT: 75% vs 55%; RR = 1,39 [1,27; 1,52] w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD),
- **większej redukcji SBP** (5 RCT: WMD = -2,01 mm Hg [-3,06; -0,96] w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD; 1 RCT: WMD = -5,8 mm Hg [-8,0; -3,5] w populacji pacjentów z NT i dyslipidemią),
- **większej redukcji DBP** (4 RCT: WMD = -1,30 mm Hg [-2,43; -0,17] w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD; 1 RCT: WMD = -3,2 mm Hg [-4,4; -1,9] w populacji pacjentów z NT i dyslipidemią).

Ryzyko wystąpienia zgonu, zgonu CV, czy zdarzeń CV było porównywalne pomiędzy strategią FDC a SO oraz terapiami wielolekowymi. Stosowanie **terapii FDC przyczynia się natomiast do poprawy ogólnego stanu zdrowia** mierzonego przy pomocy skali VAS kwestionariusza EQ-5D (2 RCT: WMD = 2,31 [0,88; 3,75]).

### *Analiza bezpieczeństwa*

Terapia FDC charakteryzowała się porównywalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z SO lub lekami stosowanymi w osobnych tabletkach w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w doniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem (1 RCT: 35% vs 32%; RR = 1,09 [0,89; 1,34])
- AE prowadzących do utraty z badania (1 RCT: 4% vs 4%; RR = 1,06 [0,51; 2,23])
- SAE ogółem (4 RCT: 20% vs 18%; RR = 1,11 [0,99; 1,25]).

W populacji pacjentów z NT wcześniej nieleczonych na dyslipidemię, po włączeniu terapii FDC obserwowano większe ryzyko SAE oraz AE prowadzących do przerwania leczenia, jednak wyniki te nie mają przełożenia na zaproponowaną populację docelową i wskazują wyłącznie, iż włączenie całkowicie nowego postępowania terapeutycznego może wiązać się ze wzrostem częstości raportowania AE, co z kolei nie powinno być obserwowane w przedmiotowej populacji wcześniej skutecznie leczonej terapią skojarzoną z osobnych preparatów.

## ■ Wnioski końcowe

### *Analiza podstawowa*

Terapia skojarzona z VAL/ROS stanowi interwencję o potwierdzonej skuteczności i dobrym profilu bezpieczeństwa u pacjentów z NT i wysokim ryzykiem CV lub ze współistniejącą hipercholesterolemią. Wyniki badania RCT przeprowadzonego zgodnie z zaleceniami WHO odnoszącymi się do oceny terapii skojarzonych wskazują, iż jednoczesowe podawanie obu leków pozwala na uzyskanie kontroli czynników ryzyka zdarzeń CV w stopniu co najmniej porównywalnym do ROS i VAL stosowanych w monoterapii.

Wyniki przeglądów systematycznych, jak również metaanaliza badań RCT w sposób pośredni wskazują, iż w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń CV i/lub ustaloną CVD jednotabletkowe połączenie substancji czynnych o działaniu hipotensyjnym oraz hipolipemizującym może przyczynić się do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich w stosunku do przyjmowania tych samych leków w postaci odrębnych tabletek, a w konsekwencji także do poprawy kontroli niektórych czynników ryzyka zdarzeń CV. Połączenie jednotabletkowe zawierające leki hipotensyjne i hipolipemizujące jest dobrze tolerowane przez pacjentów, a profil bezpieczeństwa takiej interwencji jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa terapii konwencjonalnej.

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Podstawowym celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa jednotabletkowej terapii skojarzonej zawierającej walsartan (VAL) i rozuwastatynę (ROS) w terapii nadciśnienia tętniczego (NT) u dorosłych pacjentów, skutecznie leczonych dotychczas za pomocą terapii złożonej z VAL i ROS podawanych rozłącznie, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV) lub w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej), mieszanej dyslipidemii (typu IIb) lub homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (kody ICD-10: I10–I15, E78.0, E78.2).

Celem niniejszej analizy klinicznej jest również określenie wpływu stosowania jednotabletkowej terapii wielolekowej (FDC, *ang. Fixed-Dose Combination*) zawierającej co najmniej jeden lek o działaniu hipotensyjnym oraz jedną substancję o działaniu hipolipemizującym w terapii pacjentów z NT oraz z wysokim ryzykiem zdarzenia CV lub dyslipidemią w odniesieniu do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich oraz efektów terapeutycznych w porównaniu z tą sama terapią realizowaną z zastosowaniem osobnych tabletek lub standardową opieką (SO).

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

**Tabela 1.**  
Szczegółowy zakres analizy klinicznej (schemat PICO) – analiza podstawowa

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z NT, skutecznie leczeni za pomocą VAL i ROS podawanych w osobnych tabletkach, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia CV, lub z współwystępowaniem jednej z poniższych chorób: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),</li> <li>• homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.</li> </ul> Kody ICD-10: I10–I15, E78.0, E78.2
Oceniana interwencja	• preparat Valarox (jednotabletkowe połączenie VAL/ROS) w dawkowaniu zgodnym z ChPL
Komparatory	• VAL + ROS stosowane w osobnych tabletkach, w tych samych dawkach co w produkcie leczniczym Valarox



Obszar	Definicja
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja SBP / DBP</li> <li>• uzyskanie docelowych wartości SBP / DBP</li> <li>• redukcja stężenia LDL</li> <li>• uzyskanie docelowych wartości LDL</li> <li>• zdarzenia CV</li> <li>• redukcja całkowitego ryzyka CV</li> <li>• jakość życia</li> </ul>
<b>bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AE ogółem</li> <li>• SAE ogółem</li> <li>• AE prowadzące do zaprzestania leczenia</li> <li>• zgony ogółem</li> <li>• zgony CV</li> <li>• AE z podziałem na zdarzenia</li> </ul>
<b>Metodyka badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne</li> <li>• Badania obserwacyjne i inne badania porównawcze bez randomizacji</li> </ul>

**Tabela 2.**  
Szczegółowy zakres analizy klinicznej (schemat PICO) – analiza uzupełniająca

Obszar	Definicja
<b>Populacja</b>	Pacjenci z współistniejącym NT oraz dyslipidemią lub z wysokim ryzykiem zdarzeń CV lub ustaloną CVD
<b>Interwencja</b>	Jednotabletkowa terapia wielolekowa (FDC) obejmująca leki hipotensyjne oraz hipolipemizujące (statyny).
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• standardowa opieka (SO)</li> <li>• terapia wielolekowa, w skład której wchodzi te same leki co w FDC ale realizowana w postaci osobnych tabletek</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (<i>adherence, persistence, compliance</i>)</li> <li>• zmiana SBP / DBP</li> <li>• zmiana stężenia LDL</li> <li>• zdarzenia CV</li> <li>• jakość życia</li> </ul>
<b>bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AE ogółem,</li> <li>• SAE ogółem,</li> <li>• AE prowadzące do zaprzestania leczenia</li> <li>• zgony ogółem i CV</li> <li>• zdarzenia CV raportowane jako AE</li> </ul>
<b>Metodyka badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy systematyczne</li> <li>• Badania randomizowane włączone do odnalezionych przeglądów systematycznych</li> </ul>

## 2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Analiza kliniczna została przeprowadzona dwuetapowo. W pierwszej kolejności przedstawiono wyniki analizy głównej opartej o pierwotne dowody naukowe porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji z komparatorami. Następnie przeprowadzono analizę uzupełniającą opartą o wyniki przeglądów systematycznych i metaanaliz, której celem była ocena wpływu stosowania FDC, zawierającej co najmniej jeden lek hipotensyjny i jeden lek hipolipemizujący, na zwiększenie stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich oraz poprawę efektów terapeutycznych w porównaniu z tą samą terapią realizowaną z zastosowaniem osobnych tabletek lub SO.

Do analizy klinicznej włączone zostały opracowania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### 2.2.1. Analiza podstawowa

##### 2.2.1.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z NT, skutecznie leczeni za pomocą VAL i ROS podawanych rozłącznie, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia CV, lub z współwystępowaniem jednej z poniższych chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),

- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym preparatu Valarox.

Ze względu na brak badań przeprowadzonych w populacji docelowej, w ramach niniejszej analizy uwzględniano również prace rekrutujące chorych niezależnie od wcześniejszej terapii. Ponadto uwzględniano także badania, których kryteria włączenia nie precyzowały etiologii hipercholesterolemii zdiagnozowanej u pacjentów.

#### **2.2.1.2. Interwencja**

- preparat Valarox (jednotabletkowe połączenie VAL/ROS) przyjmowany raz na dobę w dawce ustalonej na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii.

Z uwagi na brak dowodów naukowych odnoszących się do ocenianej technologii medycznej do analizy klinicznej włączano również badania, w których analizowaną interwencję stanowiła terapia skojarzona z VAL i ROS w postaci osobnych tabletek.

#### **2.2.1.3. Komparatory**

- VAL + ROS stosowane w osobnych tabletkach, w tych samych dawkach co w produkcie leczniczym Valarox

Z uwagi na brak dowodów naukowych dla ocenianej technologii medycznej w porównaniu z w/w komparatorem do analizy klinicznej włączano również badania, w których terapia skojarzona z VAL i ROS stosowana w postaci osobnych tabletek była porównana z monoterapią VAL i/lub monoterapią ROS.

#### **2.2.1.4. Punkty końcowe**

Skuteczność kliniczna:

- redukcja SBP / DBP
- uzyskanie docelowych wartości SBP / DBP
- redukcja stężenia LDL
- uzyskanie docelowych wartości LDL
- zdarzenia CV
- redukcja całkowitego ryzyka CV
- jakość życia

Bezpieczeństwo:

- AE ogółem,
- SAE ogółem,

- AE prowadzące do zaprzestania leczenia,
- zgony ogółem,
- zgony CV,
- AE z podziałem na zdarzenia.

#### **2.2.1.5. Metodyka**

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorem
- przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej lub terapii skojarzonej z VAL i ROS stosowanej w osobnych preparatach
- badania realizowane w rzeczywistej praktyce klinicznej lub inne badania porównawcze bez randomizacji.

#### **2.2.1.6. Pozostałe kryteria włączenia**

- prace opublikowane w języku angielskim i polskim
- prace opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz wiarygodne raporty z badań

#### **2.2.1.7. Kryteria wykluczenia**

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych.

### **2.2.2. Analiza uzupełniająca**

#### **2.2.2.1. Populacja**

- pacjenci z NT i dyslipidemią lub z wysokim ryzykiem zdarzeń CV lub ustaloną chorobą sercowo-naczyniową (CVD).

#### **2.2.2.2. Interwencja**

- FDC obejmująca leki hipotensyjne oraz hipolipemizujące (statyny).

#### **2.2.2.3. Komparatory**

- SO
- terapia wielolekowa realizowana w postaci osobnych tabletek, identyczna pod względem jakościowym z FDC

#### **2.2.2.4. Punkty końcowe**

Skuteczność:

- stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (*adherence, persistence, compliance*)
- zmiana SBP / DBP
- zmiana stężenia LDL
- zdarzenia CV
- jakość życia

Bezpieczeństwo:

- AE ogółem
- SAE ogółem
- AE prowadzące do zaprzestania leczenia
- zgony ogółem i CV
- zdarzenia CV raportowane jako AE.

#### **2.2.2.5. Metodyka**

- przeglądy systematyczne
- metaanalizy
- badania RCT włączone do odnalezionych opracowań wtórnych

#### **2.2.2.6. Pozostałe kryteria włączenia**

- prace opublikowane w języku angielskim i polskim
- prace opublikowane w postaci pełnych tekstów

#### **2.2.2.7. Kryteria wykluczenia z analizy dodatkowej**

- prace opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych

### **2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych**

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

#### **2.3.1. Strategia wyszukiwania**

Przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzono dwuetapowo z zastosowaniem odrębnych strategii przeszukania do analizy głównej i analizy uzupełniającej. W celu wyszukania doniesień

naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów oraz populacji odpowiadających kryteriom zdefiniowanym dla danej analizy. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategie wyszukiwania, które wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategie wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmujące doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Obie strategie wyszukiwania zostały zaprojektowane iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustalone strategie przeprowadził jeden analityk (AW). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (EŁ). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (dla analizy podstawowej Aneks A.1.1; dla analizy uzupełniającej Aneks A.1.2).

### **2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej**

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [1] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- strony internetowe konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką CV (European Society of Cardiology, European Society of Hypertension, American Heart Association),
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD).

Ponadto w ramach analizy podstawowej przeprowadzono przeszukanie w obrębie:

- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),

- stron wybranych agencji rządowych (FDA, EMA),
- witryny internetowej producenta leku Valarox (Krka, d.d., Novo mesto).

Ostatnie pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 17 listopada 2017 r. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (A.1). Przeszukanie aktualizacyjne (na dzień 29 stycznia 2018) roku wskazało na brak nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

### 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch analityków (EŁ, AW). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. Weryfikacja doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów (etap II) była dokonywana przez dwóch analityków (EŁ, AW). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PW).

## 2.4. Ocena wiarygodności badań

Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach RCT przeprowadzono na podstawie narzędzia zaproponowanego przez *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Handbook*, wersja 5.1.0 2011).

Narzędzie zaproponowane przez The Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT w następujących obszarach:

- selekcji pacjentów (*selection bias*) – ocenie podlega proces randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- przeprowadzania badania (*performance bias*) – oceniane na podstawie informacji o zaślepieniu uczestników i personelu medycznego (jeśli ma ono wpływ na raportowane wyniki),
- detekcji (*detection bias*) – oceniane na podstawie informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki (jeśli ma ono wpływ na raportowane wyniki),
- utraty z badania (*attrition bias*) – oceniane na podstawie kompletności danych uzyskanych w badaniu,
- raportowania wyników (*reporting bias*) – oceniane na podstawie uzyskanych informacji o selektywnym raportowaniu wyników,
- innych obszarach, które mogą mieć wpływ na wiarygodność badania.

Ocena ryzyka polega na przyporządkowaniu jednego z trzech poziomów ryzyka: niskiego, wysokiego, nieznanego/niejasnego dla każdego z rozpatrywanych obszarów. Szczegółowe kryteria oceny błędu systematycznego zgodnie z *Cochrane Handbook* przedstawiono w Aneksie A.8 (Tabela 51). [4]

Ocenę wiarygodności przeglądów systematycznych przeprowadzono przy pomocy kwestionariusza AMSTAR (*ang. A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Składa się on z 11 pytań dotyczących najważniejszych aspektów metodologicznych danego opracowania, w tym:

- określenia kryteriów włączenia i wykluczenia „*a priori*”,
- przeszukania literatury,
- doboru badań do przeglądu oraz ekstrakcji wyników,
- umieszczenia w treści pracy istotnych informacji takich jak: lista badań włączonych i wykluczonych, charakterystyki włączonych prac, informacji o konflikcie interesów,
- oceny włączonych badań pod kątem jakościowym,
- oceny homogeniczności badań w przypadku kumulacji wyników,
- odpowiedniego sformułowania wniosków.

Wynik oceny za pomocą skali AMSTAR przyjmuje wartości w zakresie od 0 do 11 pkt, przy czym wartość większa lub równa 9 pkt oznacza przegląd o wysokiej jakości, wartość od 5 do 8 pkt oznacza przegląd o umiarkowanej jakości, natomiast wynik poniżej 5 pkt wskazuje na słabą jakość przeglądu. [5] Formularz do oceny skalą AMSTAR przedstawiono w Aneksie A.8 (Tabela 52).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie pierwotne scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa
- populacji (liczebność, wiek, płeć, przebyte / współistniejące choroby, stosowane leki, wyjściowe: BMI, SBP, DBP, tętno, profil lipidowy),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, okres obserwacji),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, kierunek badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Każdy przegląd systematyczny / metaanaliza scharakteryzowano pod względem:

- przeszukanych źródeł informacji,
- uwzględnionej populacji,
- liczebności pacjentów,
- liczby i rodzaju badań włączonych,
- uwzględnionych porównań.

## 2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań i opracowań wtórnych włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (MB, AW) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie A.7.



Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innych analityków (MK, EŁ).

## 2.6. Analiza statystyczna

Wyniki odnoszące się do efektywności klinicznej dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci względnych (RR, RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH) miar efektów. Wartości NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) przedstawiano wyłącznie w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. W przypadku zmiennych ciągłych wyniki porównania przedstawiono w postaci średniej różnicy (MD) dla ocenianego parametru. W pierwszej kolejności uwzględniano wyniki porównania przedstawione przez autorów badania wyrażone w postaci wartości ryzyka względnego (RR) lub średniej różnicy (MD / LSM). W przypadku ich braku dokonywano obliczeń własnych. Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości  $p$ .

Jako estymator do obliczeń MD dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem w pierwszej kolejności uwzględniano średnią zmianę parametru w stosunku do wartości wyjściowej. W sytuacji, gdy w badaniu nie przedstawiono wyniku w postaci średniej zmiany względem *baseline*, do obliczeń MD wykorzystywano wartości końcowe raportowane w badaniu, pod warunkiem, że nie obserwowano istotnych różnic w wartościach wyjściowych danego parametru.

Przed dokonaniem kumulacji wyników badano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość  $p$  była mniejsza od 0,1 ( $p < 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ( $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację z wykorzystaniem modelu efektów losowych (*random effect model*). W innych przypadkach stosowano model efektów stałych (*fixed effect model*).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

### 3. WYNIKI WYSZUKANIA BADAŃ KLINICZNYCH

#### 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

##### 3.1.1. Analiza podstawowa

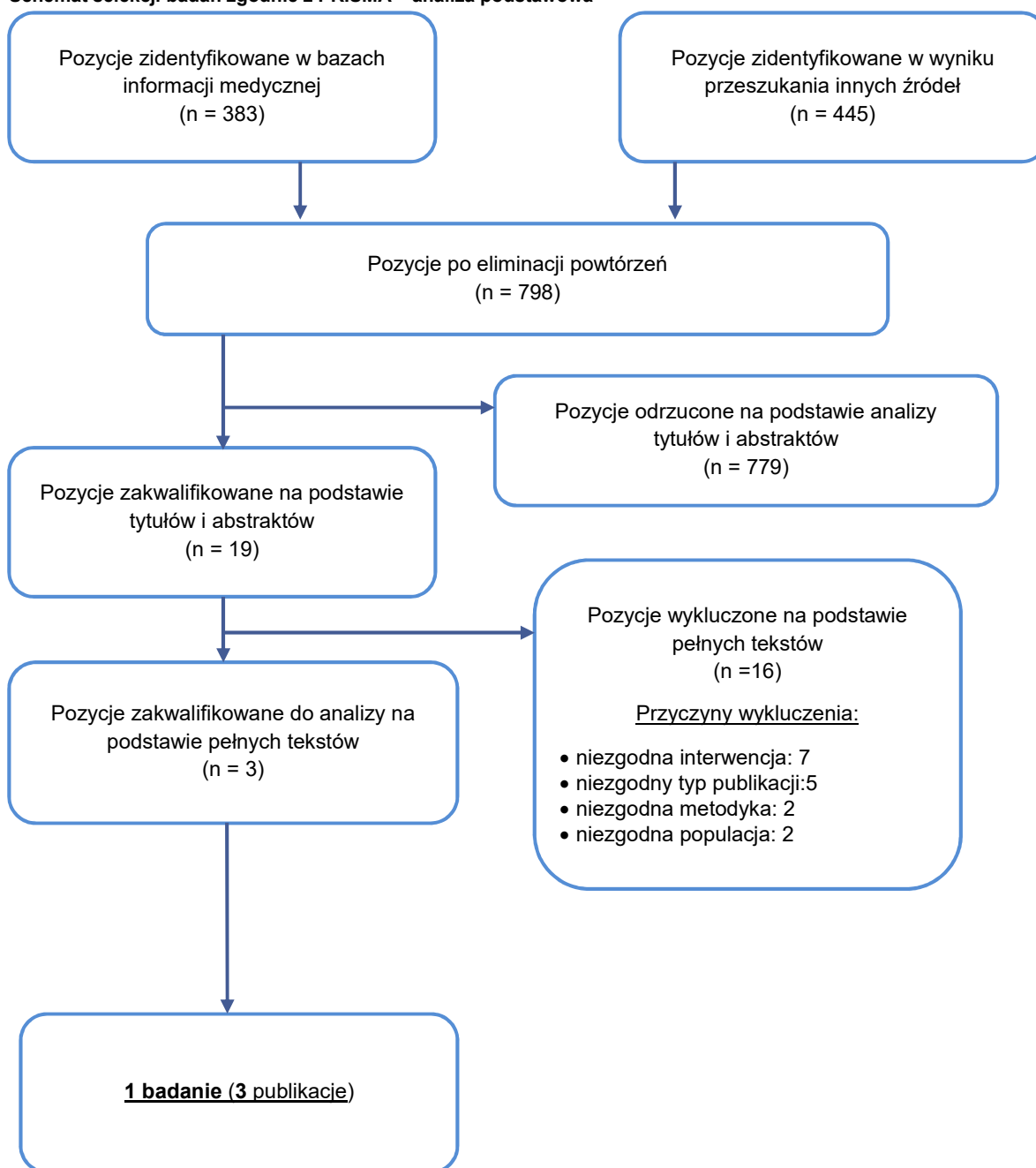
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron rejestrów badań, strony producenta preparatu Valarox oraz stron towarzystw naukowych zidentyfikowano łącznie 828 pozycji, w tym powtarzające się tytuły. Po usunięciu powtarzających się pozycji do dalszej analizy włączono 798 publikacji. Na podstawie wstępnej selekcji przeprowadzonej w oparciu o informacje zamieszczone w tytułach i abstraktach, do dalszej analizy zakwalifikowano 19 publikacji, w tym 1 raport z badania klinicznego. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie eksperymentalne (Jang 2015) porównujące terapię skojarzoną z wykorzystaniem ROS i VAL, podawanymi jako osobne leki, z monoterapiami ROS oraz VAL.

Zestawienie odnalezionych publikacji przedstawiono poniżej (Tabela 3). Odnalezione badanie zostało scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności, a jego szczegółowa charakterystyka znajduje się w Aneksie A.2. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 1).

**Tabela 3.**  
Publikacje włączone do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Jang 2015	Jang 2015	Publikacja główna	[6]
	Jang 2015	Errata do badania Jang 2015	[7]
	NCT01918332	Raport ze strony <i>clinicaltrials.gov</i>	[8]

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – analiza podstawowa**



### 3.1.2. Analiza uzupełniająca

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron towarzystw naukowych zidentyfikowano łącznie 1541 pozycje, w tym powtarzające się tytuły. Po usunięciu duplikatów do dalszej analizy włączono 1233 publikacji. Na podstawie wstępnej selekcji przeprowadzonej w oparciu o informacje zamieszczone w tytułach i abstraktach, do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 107 publikacji, dodatkowo 1 publikacja została zidentyfikowana w wyniku przeszukania referencji odnalezionych doniesień naukowych. Spośród zidentyfikowanych pozycji bibliograficznych do analizy klinicznej włączono 5 przeglądów systematycznych (Banerjee 2016 [9], Rash 2016 [10], Santo 2016

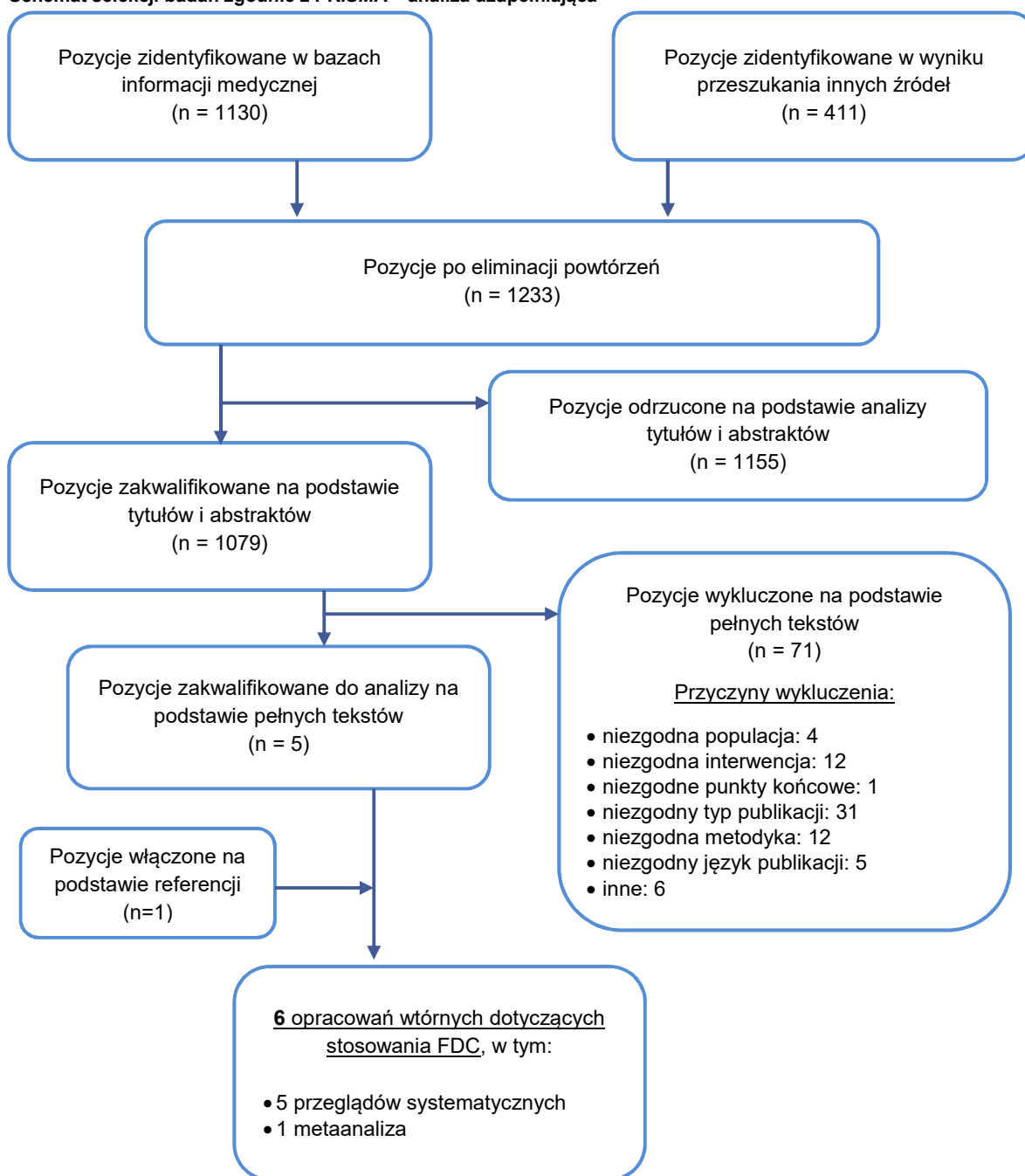
[11], Bahiru 2017 [12], Charan 2013 [13]) oraz 1 metaanalizę (Webster 2016 [14]) danych surowych pochodzących z 3 badań RCT o identycznym protokole.

Kryteria włączenia badań do odnalezionych opracowań wtórnych były na ogół szersze w porównaniu z kryteriami zdefiniowanymi w ramach niniejszej analizy. Trzy prace miały na celu ocenę różnych interwencji mogących przyczynić się do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich (Banerjee 2016, Rash 2016, Santo 2016). W 2 pozostałych przeglądach (Bahiru 2017, Charan 2013), ukierunkowanych na ocenę FDC, uwzględniano również badania, w których grupę referencyjną stanowiło placebo, monoterapia lub terapia złożoną nie obejmującą wszystkich leków wchodzących w skład FDC. Kumulacja ilościowa przeprowadzona w pracy Webster 2016 uwzględniała wyłącznie badania odpowiadające zarówno analizowanej interwencji (FDC) jak i komparatorom (SO), jednakże nie była poprzedzona systematycznym przeglądem literatury. Ogółem w opracowaniach wtórnych włączonych do analizy uzupełniającej zidentyfikowano 6 badań pierwotnych porównujących FDC względem terapii wielolekowej o analogicznym składzie jakościowym lub względem SO, dla 2 prac włączono dodatkowo raporty z badań klinicznych:

- UMPIRE (Thom 2013) [15]
- IMPACT (Selak 2014) [16]
- Kanyini GAP (Patel 2015) [17]
- FOCUS (Castellano 2014) [18]
- Soliman 2011 [19, 20]
- CRUCIAL (Zamorano 2011) [21–23]

Odnalezione opracowania wtórne, jak i badania pierwotne zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności, a ich szczegółowa charakterystyka znajduje się w Rozdz. 3.2.2 oraz Aneksie A.2.2. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 2).

**Rysunek 2.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – analiza uzupełniająca**



## 3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

### 3.2.1. Badanie włączone do analizy podstawowej

W badaniu Jang 2015 oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii skojarzonej z VAL i ROS w porównaniu z VAL oraz ROS stosowanymi w monoterapii u pacjentów z NT i współistniejącą hipercholesterolemią.

Badanie zostało zaprojektowane jako randomizowana (typ IIA wg AOTMiT), podwójnie zaślepiona, wielośrodkowa próba kliniczna III fazy, przeprowadzona w układzie 3 grup równoległych. Losowy przydział do poszczególnych grup badania przeprowadzono na podstawie tabeli randomizacyjnej, przy czym nie podano informacji na temat ukrycia kodu alokacji. W badaniu zastosowano metodę podwójnego zaślepienia z maskowaniem (*double dummy*). W pracy podano pełną informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji, wraz z omówieniem przyczyn utraty. Ryzyko błędu systematycznego zostało oszacowane przy użyciu narzędzia opracowanego przez *The Cochrane Collaboration*. Badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w obszarach dotyczących procesu randomizacyjnego, zaślepienia pacjentów i personelu medycznego, czy selektywnego raportowania wyników. W pracy nie podano natomiast informacji na temat zaślepienia oceny wyników oraz ukrycia kodu alokacji, z tego powodu, w tych kategoriach ryzyko błędu systematycznego uznano za niejasne. Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności wraz z uzasadnieniem zaprezentowano w Aneksie A.3.1.

Populację docelową badania stanowili pacjenci w wieku od 20 do 80 lat, zarówno leczeni lekami hipotensyjnymi i modyfikującymi stężenie lipidów, jak i uprzednio niestosujący tego rodzaju terapii. Do badania włączano osoby z DBP w pozycji siedzącej wynoszącym  $\geq 90$  mm Hg lub w przypadku chorych klasyfikowanych do grupy wysokiego ryzyka CV z DBP  $\geq 80$  mm Hg. Dodatkowo uczestnicy badania musieli wykazywać określone stężenie LDL:

- $\geq 100$  mg/dl – pacjenci z chorobą wieńcową lub inną z porównywalnym ryzykiem CV;
- $\geq 130$  mg/dl – pacjenci z co najmniej 2 czynnikami ryzyka CV i 10-letnim ryzykiem wystąpienia zdarzenia CV wynoszącym 10–20%;
- $\geq 160$  mg/dl – pacjenci z maksymalnie 1 czynnikiem ryzyka CV oraz osoby z co najmniej 2 czynnikami ryzyka i 10-letnim ryzykiem zdarzenia CV wynoszącym poniżej 10%.

W badaniu nie mogli uczestniczyć chorzy, u których wartość SBP wynosiła  $\geq 180$  mm Hg lub DBP  $\geq 110$  mm Hg (dla grupy wysokiego ryzyka przyjęto odpowiednio wartości SBP  $\geq 160$  mm Hg oraz DBP  $\geq 100$  mm Hg) lub, u których stężenie LDL wynosiło  $\geq 250$  mg/dl lub TG  $\geq 400$  mg/dl. Ponadto do badania nie włączano pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy doświadczyli ostrego zespołu wieńcowego, udaru mózgu lub przemijającego ataku niedokrwiennego, jak również pacjentów z przebytą przeskórną interwencją wieńcową lub po wszczepieniu bypassów, z ciężką niewydolnością serca (NYHA III / IV), ciężką chorobą zastawek lub istotną klinicznie arytmia.

Rekrutowani do badania pacjenci, początkowo włączani byli do 6-tygodniowego programu zmiany stylu życia. Po tym okresie, chorzy spełniający kryteria włączenia, byli randomizowani do jednej z trzech grup. Spośród 354 osób uczestniczących w programie, ostatecznie w badaniu zrandomizowano 123 pacjentów, 43 do grupy stosującej VAL i ROS, 41 do grupy VAL i PLC oraz 39 do grupy ROS i PLC. VAL stosowany był w dawce 160 mg, a ROS w dawce 20 mg raz dziennie (niezależnie od tego, czy lek był stosowany w terapii skojarzonej czy w monoterapii). Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami z wyjątkiem ciśnienia tętna (różnica istotna statystycznie dla porównania trzech grup,  $p = 0,04$ ) oraz wartości SBP (różnica

między grupami była na granicy istotności statystycznej,  $p = 0,055$ ; Tabela 4). Średni wiek pacjentów wynosił 61,5 roku. Średnia wartość DBP oraz średnie stężenie LDL wynosiły odpowiednio 93 mm Hg i 153 mg/dl i były porównywalne pomiędzy 3 grupami.

Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) terapii skojarzonej VAL i ROS nad każdą z terapii składowych stosowanych w monoterapii. Dla porównania VAL + ROS z monoterapią VAL pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako zmiana DBP i SBP w 8. tygodniu terapii. Z kolei dla porównania VAL+ROS z monoterapią ROS pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako procentowa zmiana stężenia LDL w 8. tygodniu terapii. Ponadto w badaniu oceniano zmianę ciśnienia tętna, uzyskanie docelowych wartości BP i stężenia LDL oraz profil bezpieczeństwa. Wyniki skuteczności przedstawiono w odniesieniu do pacjentów, dla których dostępne były wyniki przynajmniej jednego z pierwszorzędowych punktów końcowych oraz którzy otrzymali minimum 1 dawkę leku. Z kolei analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Okres leczenia oraz obserwacji wynosił 8 tygodni.

Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie A.2.1.

**Tabela 4.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Jang 2015

Parametr	VAL+ROS	VAL+PLC	ROS+PLC
Liczba pacjentów	43	41	39
Wiek w latach, średnia (SD)	61,3 (8,5)	62,6 (8,2)	60,2 (11,1)
Przebyte/ współistniejące choroby [%]:	Cukrzyca	12	21
	Nadciśnienie	86	87
	Hiperlipidemia	84	80
	Choroba wieńcowa	5	0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	25,2 (2,4)	25,5 (3,4)	25,5 (3,1)
DBP [mm Hg], średnia (SD)	94 (6)	93 (5)	94 (6)
SBP [mm Hg], średnia (SD)	147 (11)	153 (11)	150 (12)
Ciepłota tętna [mm Hg], średnia (SD)	53,5 (11,3)	60 (11,8)	56,4 (11)
Stężenie LDL-C [mg/dl], średnia (SD)	156 (30)	154 (29)	144 (25)

### 3.2.2. Opracowania wtórne włączone do analizy uzupełniającej

W przeglądzie **Banerjee 2016** zebrano badania dotyczące barier oraz ułatwień w systemie opieki zdrowotnej, które mają wpływ na adherencję terapeutyczną u pacjentów stosujących leki w prewencji wtórnej zdarzeń CV. Do przeglądu włączono 25 badań, w tym 11 RCT. Wśród nich, 4 prace (UMPIRE, FOCUS, IMPACT, Kanyini GAP) dotyczyły porównania stosowania FDC z SO. W przeglądzie oceniany był stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (*adherence* oraz *persistence*). Wyniki

przedstawione zostały w sposób jakościowy. Metodologię przeglądu oceniono na 9 punktów w skali AMSTAR.

Celem pracy **Rash 2016** była ocena skuteczności stosowania różnych interwencji służących poprawie przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów stosujących statyny w prewencji pierwotnej i wtórnej zdarzeń CV. Do pracy włączonych zostało 29 RCT, z czego 3 dotyczyły porównania FDC z SO (FOCUS, Kanyini GAP, UMPIRE). Ponadto ocenie podlegały takie interwencje jak: refundacja kosztów leczenia, stosowanie przypomnień, edukacja pacjenta czy interwencja złożona (stosowanie różnych form poprawy adherencji). Głównym punktem końcowym ocenianym w przeglądzie była adherencja podczas terapii statynami, a wyniki poszczególnych badań poddane zostały metaanalizie. Przegląd oceniono na 9 punktów w skali AMSTAR.

Celem przeglądu **Santo 2016** była ocena różnych interwencji, służących poprawie adherencji leczenia dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową. Do pracy włączono 16 RCT, z czego 1 RCT (FOCUS) dotyczyło interwencji związanej z uproszczeniem schematu terapeutycznego (zastosowanie FDC). Ocenianym punktem końcowym był stopień adherencji pacjentów w stosowaniu zaleconych leków. Uzyskane wyniki zostały poddane metaanalizie. Metodyka przeglądu została oceniona na 8 punktów w skali AMSTAR.

Celem opracowania **Webster 2016** była ocena skuteczności stosowania FDC w porównaniu z SO u pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń CV. Publikacja była wynikiem pracy grupy SPACE, która powstała w celu zaplanowania i przeprowadzenia serii badań klinicznych oceniających wpływ FDC na zmniejszenie ryzyka zdarzeń CV. W pracy przedstawiono wyniki metaanalizy 3 badań RCT, przeprowadzonych w oparciu o ten sam protokół (UMPIRE, IMPACT i Kanyini GAP). Pierwszorzędownym punktem końcowym był stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz zmiana SBP i LDL w 12 miesiącu leczenia.

W przeglądzie **Bahiru 2017** oceniano wpływ stosowania FDC na śmiertelność niezależną od przyczyny, zdarzenia CV zakończone i niezakończone zgonem, oraz zmniejszenie czynników ryzyka zdarzeń CV w tym redukcję BP i stężenia lipidów. Przegląd obejmował populację dorosłych pacjentów, stosujących terapię prewencyjną pierwotnej jak i wtórnej choroby sercowo-naczyniowej (CVD). Do badania włączono 13 RCT, z czego 5 RCT (CRUCIAL, Soliman 2011, UMPIRE, IMPACT, Kanyini GAP) zaprojektowano w celu porównania FDC z SO oraz 1 RCT (FOCUS) w celu porównania FDC względem terapii wielolekowej o analogicznym składzie jakościowym. W pracy ocenianymi parametrami były: śmiertelność, zdarzenia CV i zdarzenia niepożądane, a także zmiana wartości ciśnienia tętniczego (SBP, DBP) i stężenia cholesterolu (TC i LDL) oraz jakość życia i adherencja. Wyniki zostały przedstawione w sposób ilościowy (metaanaliza). Przegląd został oceniany na 10 punktów w skali AMSTAR.

W publikacji **Charan 2013** dokonano przeglądu systematycznego badań oceniających skuteczność stosowania preparatów w formie FDC w porównaniu z SO, placebo lub z poszczególnymi składowymi FDC (w monoterapii lub w terapii złożonej niezawierającej przy najmniej jednej ze składowej FDC). Do



przeгляdu włączono 6 badań RCT, z czego tylko jedno (Soliman 2011) dotyczyło porównania FDC z SO. W przeglądzie oceniano śmiertelność z przyczyn CV, a także zmianę ciśnienia krwi (BP) oraz stężenia LDL, wyniki przedstawiono w sposób ilościowy (metaanaliza). Jakość przeglądu została oceniona na 7 punktów w skali AMSTAR.

Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań przedstawiono poniżej (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Odnalezione opracowania wtórne dotyczące stosowania FDC (zawierających lek hipotensyjny i statynę) w populacji wysokiego ryzyka CV

Akronim	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Populacja	Liczba pacjentów	Liczba badań	Uwzględnione interwencje	AMSTAR
<b>Banerjee 2016 [9]</b>	Identyfikacja barier i ułatwień w opiece zdrowotnej i ich wpływ na adherencję w prewencji wtórnej CVD	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Psychinfo, Health System Evidence, HMIC, LILACS, Africa-Wide Information, Google Scholar (październik 2015)	Pacjenci z CVD leczeni $\geq 1$ z leków z grup: beta blokery, statyny, blokery układu RAA lub aspiryna	132 140	25 badań (w tym 11 RCT)	<b>FDC vs SO / terapia wielolekowa w osobnych tabletkach (4 RCT)</b>	9/11
						Porównanie różnych form ubezpieczeń / finansowania terapii (1 RCT, 3 badania kohortowe)	
						Edukacja/szkolenia lekarzy vs standardowa praktyka (2 badania kohortowe)	
						Programy edukacyjne dla pacjentów vs standardowa praktyka (5 RCT, 1 nRCT, 2 badania kohortowe)	
						Inne interwencje vs standardowa praktyka (2 badania kohortowe, 1 przekrojowe)	
Podniesienie poziomu jakości opieki szpitalnej vs standardowa praktyka (1 RCT, 2 badania kohortowe, 1 badanie kliniczno-kontrolne)							
<b>Rash 2016 [10]</b>	Ocena skuteczności interwencji stosowanych w celu poprawy adherencji u pacjentów leczonych statynami	Cochrane, PubMed, CINAHL, EMBASE (październik 2008–październik 2015)	Pacjenci leczeni statynami w prewencji pierwotnej i wtórnej zdarzeń CV	39 769	29 RCT	<b>FDC vs SO / terapia wielolekowa w osobnych tabletkach (3 RCT)</b>	9/11
						Pokrycie kosztów leczenia vs standardowa praktyka (1 RCT)	
						Stosowanie przypomnień vs standardowa praktyka (3 RCT)	
						Edukacja pacjenta vs standardowa praktyka (11 RCT)	
Podjęcie złożone (kilka interwencji poprawiających <i>adherence</i> ) vs standardowa praktyka (11 RCT)							
<b>Santo 2016 [11]</b>	Ocena skuteczności interwencji stosowanych w celu poprawy adherencji w terapii pacjentów z chorobą wieńcową	Medline, CENTRAL, PsycINFO, EMBASE, CINAHL (lipiec 2015)	Pacjenci >18 r.ż. ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową	10 706	16 RCT	<b>FDC vs SO (1 RCT)</b>	8/11
						Stosowanie przypomnień vs standardowa praktyka (1 RCT)	
						Zachęty finansowe vs standardowa praktyka (1 RCT)	
Podjęcie złożone (kilka interwencji poprawiających <i>adherence</i> ) vs standardowa praktyka (13 RCT)							

Akronim	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Populacja	Liczba pacjentów	Liczba badań	Uwzględnione interwencje	AMSTAR
<b>Webster 2016 [14]</b>	Porównanie terapii FDC z SO u pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń CV	ND (metaanaliza 3 badań przeprowadzonych w oparciu o ten sam protokół)	Pacjenci z ustaloną CVD lub z oszacowanym 5-letnim ryzykiem CVD $\geq 15\%$	3140	3 RCT	<b>FDC vs SO</b>	<b>ND</b>
<b>Bahiru 2017 [12]</b>	Wpływ stosowania FDC na występowanie zdarzeń CV i poprawę w zakresie czynników ryzyka CV w prewencji pierwotnej i wtórnej CVD	Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science, DARE, bazy danych HTA i HEED w Cochrane Library (wrzesień 2016)	Pacjenci >18 r.ż. z lub bez CVD	9059	13 RCT	<b>FDC vs SO / terapia wielolekowa w osobnych tabletkach (6 RCT)</b>	<b>10/11</b>
						FDC vs placebo (5 RCT*)	
						FDC vs jeden z preparatów w monoterapii (2 RCT*)	
FDC vs monoterapia lub terapia złożona wielolekowa w osobnych tabletkach niezawierająca przy najmniej jednej ze składowej FDC (1 RCT)							
<b>Charan 2013 [13]</b>	Wpływ stosowania FDC na występowanie zdarzeń CV	PubMed, Cochrane, Web of Science, Google Scholar, Google (bd)	Pacjenci z ryzykiem zdarzeń CV	3795	6 RCT	<b>FDC vs SO (1 RCT)</b>	<b>7/11</b>
						FDC vs placebo (3 RCT)	
						FDC (wysoka dawka) vs FDC (mniejsza dawka) (1 RCT)	
FDC vs monoterapia lub terapia złożona wielolekowa w osobnych tabletkach niezawierająca przy najmniej jednej ze składowej FDC (1 RCT)							

\* - badanie OLSTA porównywało FDC vs PLC vs monoterapia

### 3.2.3. Badania pierwotne zidentyfikowanych w ramach odnalezionych opracowań wtórnych

Zidentyfikowano sześć badań oceniających adhezję, skuteczność i bezpieczeństwo terapii FDC w porównaniu z SO (CRUCIAL, UMPIRE, IMPACT, Kanyini-GAP, Soliman 2011) lub z terapią złożoną z osobnych tabletek wchodzących w skład FDC (FOCUS) stosowanych w prewencji pierwotnej lub wtórnej zdarzeń CV.

Wszystkie badania zaprojektowano jako randomizowane (typ IIA wg AOTMiT), wielośrodkowe, otwarte próby kliniczne przeprowadzone w układzie grup równoległych, przy czym w jednym z badań (CRUCIAL) przeprowadzono randomizację klasterową, w ramach której to nie pacjenci a badacze, leczący pacjentów włączonych wcześniej do badania, zostali przydzieleni losowo do poszczególnych ramion. Dodatkowo, pewne odstępstwo stanowiło badanie FOCUS, które składało się z 2 odrębnych następujących po sobie faz. Fazę 1. stanowiło badanie obserwacyjne, którego celem była identyfikacja czynników wpływających na adhezję terapeutyczną, fazę 2. stanowiło badanie RCT, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii FDC w porównaniu z wielolekową terapią złożoną o identycznym składzie jakościowym z FDC. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki fazy 2. badania. W większości badań losowy przydział do poszczególnych grup przeprowadzono za pomocą centralnego systemu komputerowego, zachowując tym samym ukrycie kodu alokacji. W badaniach Soliman 2011 nie podano natomiast informacji o metodzie randomizacji, zaś w badaniu CRUCIAL o sposobie ukrycia kodu randomizacyjnego. We wszystkich badaniach zarówno pacjenci, jak i personel medyczny byli świadomi rodzaju stosowanej terapii (badanie otwartej próby). Celem zminimalizowania błędu systematycznego wynikającego z braku zaślepienia, w badaniu UMPIRE zastosowano zaślepienie oceny wszystkich punktów końcowych, a w dwóch innych badaniach (IMPACT, Kanyini GAP) niektórych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. We wszystkich badaniach podano liczbę pacjentów utraconych z okresu obserwacji, przy czym w jednej pracy (Soliman 2011) nie podano przyczyn utraty. Ryzyko błędu systematycznego oszacowano przy użyciu narzędzia opracowanego przez *The Cochrane Collaboration*. Wyniki oceny podano poniżej (Tabela 6), natomiast ich uzasadnienie zaprezentowano w Aneksie A.3.2.

Tabela 6.  
Ryzyko błędu systematycznego dla badań oceniających terapię FDC

Element oceny		CRUCIAL	UMPIRE	IMPACT	Kanyini-GAP	FOCUS	Soliman 2011
Proces randomizacji		NJ	N	N	N	N	NJ
Ukrycie kodu alokacji		NJ	N	N	N	N	NJ
Skuteczność	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	W	W	W	W	W	W
	Zaślepienie oceny wyników	W	N	W	W	W	W

Element oceny		CRUCIAL	UMPIRE	IMPACT	Kanyini-GAP	FOCUS	Soliman 2011
Bezpieczeństwo	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	W	W	W	W	W	W
	Zaślepienie oceny wyników	W	N	NJ	NJ	W	W
Kompletność danych		W	N	N	N	N	NJ
Selektywne raportowanie wyników		N	N	N	N	N	N
Inne		W	NJ	N	N	N	N

N – niskie; W – wysokie; NJ – niejasne

W badaniach UMPIRE, IMPACT i Kanyini GAP populację docelową stanowili dorośli pacjenci z wysokim ryzykiem CV definiowanym jako obecność CVD (choroby wieńcowej, niedokrwiennej choroby naczyń mózgowych lub choroby naczyń obwodowych) lub jako 5-letnie ryzyko CVD szacowane na  $\geq 15\%$  (za pomocą równania Framinghama). W badaniu Soliman 2011 populację docelową również stanowili pacjenci z wysokim ryzykiem CV, lecz definiowanym jako 10-letnie ryzyko CVD szacowane na  $\geq 20\%$  (karty oceny ryzyka WHO), przy jednoczesnym braku ustalonej CVD. Ponadto kryterium kwalifikacyjnym był w przypadku kobiet ukończony 50., a mężczyźni 40. rok życia. Z kolei do badania FOCUS kwalifikowano pacjentów z przebyłym ostrym zawałem mięśnia sercowego, którzy ukończyli 40. rok życia. Do badania CRUCIAL rekrutowano natomiast osoby z nadciśnieniem oraz z dodatkowymi czynnikami ryzyka CV (określanymi jako umiarkowane) w wieku od 35 do 79 lat oraz umiarkowaną nieleczoną hipertrójglicydemią ( $TG \leq 250$  mg/dl).

We wszystkich badaniach ocenianą interwencję stanowiła FDC, w której skład wchodził co najmniej 1 lek hipotensyjny oraz 1 lek hipolipemizujący. W badaniach IMPACT, UMPIRE oraz Kanyini-GAP terapia FDC była dostępna w dwóch wersjach. Obie wersje składały się z 75 mg aspiryny (ASA), 40 mg symwastatyny (SYM) i 10 mg lizynoprylu (LIZ), dodatkowo wersja 1. zawierała 50 mg atenololu (ATL), natomiast wersja 2. – 12,5 mg hydrochlorotiazidu (HYD). Wybór wersji FDC należał do lekarza prowadzącego, który mógł ją również zmienić w trakcie leczenia. W pracy CRUCIAL pacjenci otrzymywali jedną wersję FDC składającą się z 5 lub 10 mg amyloidyminy (AML) oraz z 10 lub 20 mg atorwastatyny (ATR). Grupę kontrolną w wymienionych badaniach stanowiła SO opierająca się na leczeniu zgodnym ze standardową praktyką lekarza prowadzącego. W badaniu Soliman 2011 ocenianą interwencję stanowiła FDC, składająca się z tych samych leków co w wyżej wymienionej wersji 2., z tą różnicą że SYM stosowana była w dawce niższej, wynoszącej 20 mg, grupę kontrolną również stanowiła SO zgodna z praktyką lekarza prowadzącego. We wszystkich 5 badaniach lekarz prowadzący mógł przepisywać dodatkowe leki. Ponadto we wszystkich 4 badaniach (wyjątek CRUCIAL) lekarz mógł zaprzestać podawania FDC i rozpocząć leczenie innymi preparatami. Badanie FOCUS było dwuetapowe, w 1. fazie wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie prewencyjne zdarzeń CV, obejmujące ASA, statyny, ACE-I oraz  $\beta$ -bloker. Następnie, uczestnicy fazy 1., spełniający kryteria kwalifikacji do 2. fazy, randomizowani byli do terapii FDC składającej się ze 100 mg ASA,

40 mg SYM oraz rampiryłu (RAM) w trzech różnych dawkach (2,5 / 5 / 10 mg) lub grupy kontrolnej, w której otrzymywali te same leki w identycznych dawkach, lecz podawane w trzech osobnych tabletkach. Łącznie we wszystkich badaniach uczestniczyło 5468 pacjentów. Średni wiek chorych mieścił się w zakresie 59,1–63,6 lat, a średnie wyjściowe wartości SBP i stężenia LDL wynosiły odpowiednio 137,4–165,2 mm Hg i 2,4–3,1 mmol/l. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu FOCUS mieli ustaloną CVD, w badaniu UMPIRE odsetek pacjentów z przebytą CVD wynosił 88%, Kanyini-GAP – 61,1%, IMPACT – 45,5%. Z kolei w pracy Soliman 2011 przebyta CVD stanowiła kryterium wykluczenia z badania, podobnie jak w pracy CRUCIAL (Tabela 7).

W żadnym z badań nie podano informacji na temat testowanej hipotezy. We wszystkich badaniach za wyjątkiem pracy CRUCIAL pierwszym punktem końcowym był stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (adherencja terapeutyczna). W badaniu CRUCIAL jako pierwszy punkt końcowy analizowano 10-letnie ryzyko CHD. Dodatkowo we wszystkich pracach oceniano wpływ interwencji na czynniki ryzyka CV m.in.: zmianę wartości BP i stężenia poszczególnych frakcji cholesterolu. Ponadto w większości badań oceniano jakość życia przy pomocy kwestionariusza EQ-5D (UMPIRE, IMPACT, Kanyini-GAP). We wszystkich pracach przedstawiono również profil bezpieczeństwa FDC. W większości badań wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych przedstawiono w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów zgodnie z intencją leczenia (analiza ITT). W pracy Soliman 2011 autorzy również deklarowali przeprowadzenie analizy ITT, jednakże wyniki podano w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie. Z kolei w badaniu CRUCIAL analizę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do pacjentów z co najmniej jednym wynikiem dotyczącym skuteczności mierzonym po rozpoczęciu badania, natomiast analizę bezpieczeństwa w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Okres obserwacji w analizowanych badaniach wynosił od 3 do 23 miesięcy (mediana).

Ze względu na odmienny model badania CRUCIAL (klasterowe badanie z randomizacją), wysokie ryzyko popełnienia błędu kierunkowego (patrz ocena błędu systematycznego) oraz nieco odmienną populację pacjentów (umiarkowane ryzyko CVD, obecna dyslipidemia, pacjenci aktualnie nieleczeni lekami hipolipemizującymi) i tym samym duże ryzyko heterogeniczności zdecydowano, że badanie to nie zostanie poddane kumulacji z pozostałymi odnalezionymi pracami.

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie A.2.2.

**Tabela 7.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniach dla terapii FDC**

Badanie	Charakterystyka populacji					
	CRUCIAL	UMPIRE	IMPACT	Kanyini-GAP	FOCUS	Soliman 2011
Liczba pacjentów	1417	2004	513	623	695	216
Okres obserwacji	12 mies.	15 mies. <sup>a</sup>	23 mies. <sup>a</sup>	FDC: 20,7 mies. <sup>a</sup> SO: 18,1 mies. <sup>a</sup>	9 mies.	3 mies.
Wiek w latach, średnia	60,2	61,9	62	63,6	bd	59,1
Odsetek mężczyzn [%]	52,0	81,9	63,5	63,0	bd	27,3

<b>Charakterystyka populacji</b>						
<b>Badanie</b>	<b>CRUCIAL</b>	<b>UMPIRE</b>	<b>IMPACT</b>	<b>Kanyini-GAP</b>	<b>FOCUS</b>	<b>Soliman 2011</b>
<b>Ustalona CVD [%]</b>	bd	88	45,5	61,1	100	0
<b>SBP [mm Hg], średnia</b>	147,3	137,4	144,0	142,9	bd	165,2
<b>DBP [mm Hg], średnia</b>	88,1	77,8	83	80,9	bd	bd
<b>LDL [mmol/l], średnia</b>	3,1	2,4	2,5	2,4	bd	bd

a) Mediana

## 4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### 4.1. Analiza podstawowa

#### 4.1.1. Analiza skuteczności terapii skojarzonej z VAL i ROS

##### 4.1.1.1. Pierwszorzędowy punkt końcowy

##### Zmiana BP

Terapia skojarzona z VAL i ROS w większym stopniu redukowała BP po 8 tygodniach leczenia w porównaniu z tymi samymi lekami stosowanymi w monoterapii. Wyniki przedstawiono jako średnią zmianę oraz zmianę obliczoną za pomocą metody najmniejszych kwadratów (LSM), pozwalającą na dostosowanie do różnic w wartościach wyjściowych pomiędzy grupami.

Terapia skojarzona z VAL i ROS prowadziła do znamiennej większej redukcji DBP zarówno w porównaniu z VAL, jak i ROS. Ponadto redukcja SBP w grupie terapii skojarzonej VAL i ROS była statystycznie znamiennej większa niż w ramieniu ROS i porównywalna z monoterapią VAL (Tabela 8).

Tabela 8.  
Zmiana BP w 8. tygodniu terapii dla porównania VAL+ROS vs VAL oraz VAL+ROS vs ROS

Punkt końcowy	VAL+ROS		VAL		ROS		Porównanie			
							VAL+ROS vs VAL		VAL+ROS vs ROS	
	N	Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	MD [CI95%] <sup>a</sup>	p	MD [CI95%] <sup>a</sup>	p
DBP [mm Hg]	średnia	-11,2 (7,1)	40	-7,2 (7,2)	35	-3,6 (6,5)	<b>-4,00</b> [-7,11; -0,89]	bd	<b>-7,60</b> [-10,66; -4,54]	bd
	LSM	-11,1		-7,2		-3,6	<b>-3,90</b>	<b>0,02</b>	<b>-7,50</b>	<b>&lt;0,001</b>
SBP [mm Hg]	średnia	-12,5 (11,2)	40	-11,6 (14,4)	35	-5,2 (13,2)	-0,90 [-6,53; 4,73]	bd	<b>-7,30</b> [-12,86; -1,74]	bd
	LSM	-13,2		-10,8		-4,9	-2,4	0,42	<b>-8,3</b>	<b>0,006</b>

a) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5

##### Zmiana stężenia LDL

Terapia skojarzona z VAL i ROS przyczyniła się do większej redukcji stężenia LDL w 8. tygodniu leczenia w porównaniu zarówno z VAL, jak i ROS stosowanymi w monoterapii, przy czym w porównaniu z ROS przewagę terapii skojarzonej wykazano wyłącznie w analizie średnich wartości



zmian, podczas gdy porównanie w oparciu o LSM nie wykazało znamienych różnic pomiędzy grupami (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Procentowa zmiana stężenia LDL w 8. tygodniu terapii dla porównania VAL+ROS vs VAL oraz VAL+ROS vs ROS

Punkt końcowy	VAL+ROS		VAL		ROS		Porównanie				
							VAL+ROS vs VAL		VAL+ROS vs ROS		
	N	Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	N	Zmiana (SD)	MD [CI95%] <sup>a</sup>	p	MD [CI95%] <sup>a</sup>	p	
LDL [%]	średnia	41	-53 (12)	40	-4 (19)	35	-46 (16)	-49,00 [-55,94; -42,06]	bd	-7,00 [-13,45; -0,55]	bd
	LSM		-52		-4		-47	-48	<0,001	-5	0,16

a) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5

#### 4.1.1.2. Ciśnienie tętna

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią skojarzoną VAL i ROS, a poszczególnymi lekami stosowanymi w monoterapii w odniesieniu do zmian ciśnienia tętna w 8. tygodniu leczenia (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
Zmiana ciśnienia tętna w 8. tygodniu terapii dla porównania VAL+ROS vs VAL oraz VAL+ROS vs ROS

Punkt końcowy	VAL+ROS		VAL		ROS		Porównanie			
							VAL+ROS vs VAL		VAL+ROS vs ROS	
	Nb	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	MD [CI95%] <sup>a</sup>	p	MD [CI95%] <sup>a</sup>	p
Ciśnienie tętna [mm Hg]	41	-1,3 (9,2)	40	-4,4 (10,9)	35	-1,6 (9,4)	3,10 [-1,30; 7,50]	0,31	0,30 [-3,90; 4,50]	bd

a) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5

#### 4.1.1.3. Docelowe BP

Terapia skojarzona VAL i ROS przyczyniła się do uzyskania docelowego BP u wyższego odsetka pacjentów w porównaniu z monoterapią VAL, przy czym różnice pomiędzy interwencjami nie osiągnęły istotności statystycznej. Docelowe wartości BP po 4 i 8 tygodniach leczenia w ramieniu VAL+ROS uzyskało 41,5% oraz 51,2% pacjentów, podczas gdy w grupie VAL wartości te wynosiły odpowiednio 32,5% oraz 35% (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
**Odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości ciśnienie krwi dla porównania VAL+ROS vs VAL**

Punkt końcowy	VAL+ROS	VAL	RB [95% CI] <sup>a</sup>	RD [95%CI] <sup>a</sup>	p
	[nb/Nb (%)]	[nk/Nk (%)]			
Docelowe ciśnienie krwi* po 4 tyg.	17/41 (41,5)	13/40 (32,5)	1,28 [0,72; 2,27]	0,09 [-0,12; 0,30]	0,40
Docelowe ciśnienie krwi* po 8 tyg.	21/41 (51,2)	14/40 (35,0)	1,46 [0,87; 2,45]	0,16 [-0,05; 0,37]	0,14

a) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5.

\* – docelowe BP zdefiniowane na podstawie wytycznych ESH-ESC 2003: redukcja SBP i DBP <140/90 mm Hg (cukrzycy < 130/80 mm Hg) [24]

#### 4.1.1.4. Docelowe stężenie LDL

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią skojarzoną VAL i ROS oraz monoterapią ROS w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania docelowych wartości stężenia LDL (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości stężenie LDL dla porównania VAL+ROS vs ROS**

Punkt końcowy	VAL+ROS	ROS	RB [95% CI] <sup>a</sup>	RD [95%CI] <sup>a</sup>	p
	[nb/Nb (%)]	[nk/Nk (%)]			
Docelowy poziom LDL* po 4 tyg.	37/41 (90,2)	32/35 (91,4)	0,99 [0,86; 1,14]	-0,01 [-0,14; 0,12]	1,00
Docelowe poziom LDL* po 8 tyg.	41/41 (100)	32/35 (91,4)	1,09 [0,98; 1,22]	0,09 [-0,02; 0,19]	0,09

a) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5.

\* – docelowe LDL zdefiniowane zgodnie z wytycznymi NCEP-ATP III 2004: LDL < 160 mg/dl u osób bez lub z 1 czynnikiem ryzyka CV, LDL < 130 mg/dl u osób z 10-letnim ryzykiem CV ≤20% oraz < 100 mg/dl u osób z 10-letnim ryzykiem CV >20% lub z ustaloną CVD lub ekwiwalentem CVD [25]

#### 4.1.2. Analiza bezpieczeństwa terapii skojarzonej z VAL i ROS

AE ogółem raportowane były u 23,3% pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną oraz u 17,1% i 10,8% osób otrzymujących odpowiednio monoterapię VAL oraz ROS, a zaobserwowane różnice pomiędzy nie uzyskały istotności statystycznej. Większość AE miało charakter łagodny i ustępowało po zakończonym leczeniu. U jednego pacjenta otrzymującego terapię skojarzoną obserwowano wzrost stężenia ALT i AST > 3 x ULN w 8. tygodniu leczenia, przy czym oba parametry uległy normalizacji w dalszym okresie obserwacji. Dodatkowo w 8. tygodniu leczenia u jednego pacjenta przyjmującego monoterapię VAL raportowano podwyższone stężenie kinazy keratynowej (> 3 x ULN), również w tym przypadku wartości powróciły do normy w dalszym okresie obserwacji. Pojedyncze AE uznano za potencjalnie związane z leczeniem. SAE raportowano u jednego pacjenta stosującego terapię skojarzoną. Obejmowały one nudności oraz pogorszone przyjmowanie doustne (obserwowane w dniu randomizacji), przy czym zdarzenia te zostały uznane za niezwiązane z ocenianym leczeniem (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
**Profil bezpieczeństwa dla porównania VAL+ROS vs VAL oraz VAL+ROS vs ROS**

Punkt końcowy	VAL+ROS nb/Nb (%)	VAL nk/Nk (%)	ROS nk/Nk (%)	Porównanie				p*
				VAL+ROS vs VAL		VAL+ROS vs ROS		
				RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD [95%CI] <sup>a</sup>	RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD [95%CI] <sup>a</sup>	
<b>AE ogółem</b>	10/43 (23,3)	7/41 (17,1)	4/37 (10,8)	1,36 [0,57; 3,24]	0,06 [-0,11; 0,23]	2,15 [0,74; 6,29]	0,12 [-0,04; 0,29]	0,34
<b>AE prowadzące do utraty</b>	0/43 (0)	0/43 (0)	0/43 (0)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
<b>AE potencjalnie związane z leczeniem</b>	1/43 (2,3)	2/41 (4,9)	1/37 (2,7)	0,48 [0,04; 5,06]	-0,03 [-0,11; 0,05]	0,86 [0,06; 13,28]	-0,004 [-0,07; 0,07]	bd
<b>SAE ogółem</b>	1/43 (2,3) <sup>b</sup>	0/41 (0)	0/37 (0)	2,86 [0,12; 68,35]	0,02 [-0,04; 0,09]	2,59 [0,11; 61,75]	0,02 [-0,04; 0,09]	1,00

Zdarzenia niepożądane były określane w badaniu przy użyciu słownika MedDRA, wersja 15.1; **n/d** – nie dotyczy

\* – nie sprecyzowano porównania, do którego odnoszą się podane w publikacji wartości p

a) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5.

b) Nudności oraz pogorszone przyjmowanie doustne, raportowane w dniu randomizacji (niezwiązane z leczeniem).

## 4.2. Analiza uzupełniająca

### 4.2.1. Wyniki opracowań wtórnych

#### 4.2.1.1. Przestrzeganie zaleceń lekarskich

W 5 opracowaniach oceniano stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów stosujących FDC w porównaniu z SO lub lekami wchodzącymi w skład FDC przyjmowanymi w osobnych tabletkach (Banjeree 2016, Santo 2016, Webster 2016, Bahiru 2017, Rash 2014).

Wszystkie opracowania wskazują na istotnie statystycznie wyższe przestrzeganie zaleceń lekarskich u osób przyjmujących pojedynczą tabletkę wieloskładnikową w porównaniu z SO lub leczeniem wielolekowym. W zależności od sposobu analizy danych w opracowaniu (analiza ilościowa vs jakościowa) i liczby włączonych badań pierwotnych prawdopodobieństwo adherencji w grupie FDC było od 24% do 75% wyższe niż w grupie referencyjnej (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
**Wyniki opracowań wtórnych dotyczące adherencji u pacjentów stosujących FDC w porównaniu z SO lub wielolekową terapią złożoną o identycznym składzie jakościowym z FDC**

Przegląd	Rodzaj analizy	Liczba badań (badania spełniające kryteria włączenia <sup>a</sup> )	Wynik porównania	p
<b>Banjeree 2016</b>	Analiza jakościowa	4 RCT (4)	RR = od 1,24 do 1,75	IS
<b>Santo 2016</b>	ND	1 RCT (1)	OR = 1,49 [1,10; 2,01]	IS
<b>Webster 2016</b>	Metaanaliza	3 RCT (3)	RR = 1,58 [1,32; 1,90]	<0,001
<b>Bahiru 2017</b>	Metaanaliza	4 RCT (4)	RR = 1,44 [1,26; 1,65]	IS

Przegląd	Rodzaj analizy	Liczba badań (badania spełniające kryteria włączenia <sup>a</sup> )	Wynik porównania	p
<b>Rash 2014</b>	Metaanaliza	3 RCT (3)	<b>SMD = 0,38 [0,22; 0,55]</b>	<b>&lt;0,00001</b>

a) Liczba badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania porównujące FDC vs SO lub terapia złożona z preparatów wchodzących w skład FDC).

#### 4.2.1.2. Zmiana BP

Wpływ FDC na zmianę BP oceniano w 3 opracowaniach (Webster 2016, Bahiru 2017, Charan 2013). W dwóch przeglądkach wynik metaanalizy obejmował badania, w których w grupie kontrolnej stosowano PLC, monoterapię jednym z preparatów lub terapię złożoną nieuwzględniającą wszystkich leków wchodzących w skład FDC. Jedynie w pracy Webster 2016, skumulowany wynik 3 badań odnosił się do porównania FDC z SO.

We wszystkich pracach wykazano istotną statystycznie przewagę FDC nad grupą kontrolną w odniesieniu do redukcji SBP. Ponadto dwa opracowania wskazały również na istotnie statystycznie wyższą redukcję DBP w grupie FDC względem ramion kontrolnych. Wynik metaanalizy Webster 2016 wskazał na numerycznie wyższą redukcję DBP w grupie FDC względem SO, przy czym zaobserwowana różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
Wyniki opracowań wtórnych dotyczące zmiany SBP i DBP

Przegląd	Rodzaj analizy	Liczba badań (badania spełniające kryteria włączenia <sup>a</sup> )	Wynik porównania	p
<b>Zmiana SBP</b>				
<b>Webster 2016</b>	Metaanaliza	3 RCT (3)	<b>MD = -2,46 mm Hg [-4,55; -0,37]</b>	<b>0,021</b>
<b>Bahiru 2017</b>	Metaanaliza	13 RCT (6)	<b>MD = -6,34 mm Hg [-9,03; -3,64]</b>	<b>IS</b>
<b>Charan 2013</b>	Metaanaliza	4 RCT (0)	<b>SMD = -0,356 [-0,455; -0,256]</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Zmiana DBP</b>				
<b>Webster 2016</b>	Metaanaliza	3 RCT (3)	MD = -1,2 mm Hg [-3,2; 0,8]	0,25
<b>Bahiru 2017</b>	Metaanaliza	13 RCT (6)	<b>MD = -3,33 mm Hg [-4,86; -1,79]</b>	<b>IS</b>
<b>Charan 2013</b>	Metaanaliza	4 RCT (0)	<b>SMD = -0,308 [-0,407; -0,208]</b>	<b>&lt;0,001</b>

a) Liczba badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania porównujące FDC vs SO lub terapia złożona z preparatów wchodzących w skład FDC)

#### 4.2.1.3. Zmiana stężenia LDL

W trzech pracach (Webster 2016, Bahiru 2017, Charan 2013) oceniano zmianę stężenia LDL u pacjentów stosujących terapię FDC. Metaanaliza, w której wszystkie badania włączone spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy (Webster 2016), wykazała, że terapia FDC przyczynia się do istotnej redukcji LDL w porównaniu z SO. Pozostałe dwa przeglądy również wykazały istotną statystycznie przewagę FDC nad komparatorem (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
**Wyniki opracowań wtórnych dotyczące zmiany stężenia LDL**

Przegląd	Rodzaj analizy	Liczba badań (badania spełniające kryteria włączenia <sup>a)</sup>	Wynik porównania	p
<b>Webster 2016</b>	Metaanaliza	3 RCT (3)	<b>MD = -0,09 mmol/l [-0,18; 0,00]</b>	<b>0,04</b>
<b>Bahiru 2017</b>	Metaanaliza	12 RCT (5)	<b>MD = -0,70 mmol/l [-0,98; -0,41]</b>	<b>IS</b>
<b>Charan 2013</b>	Metaanaliza	3 RCT (0)	<b>SMD = -0,376 [-0,499; -0,252]</b>	<b>&lt;0,001</b>

a) Liczba badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania porównujące FDC vs SO lub terapia złożona z preparatów wchodzących w skład FDC)

#### 4.2.1.4. Zdarzenia CV

Wpływ terapii FDC na występowanie zdarzeń CV oceniano w dwóch opracowaniach (Webster 2016 i Bahiru 2017). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią FDC, a technologiami referencyjnymi, w tym SO w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń CV (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**Wyniki opracowań wtórnych dotyczące częstości zdarzeń CV**

Przegląd	Rodzaj analizy	Liczba badań (badania spełniające kryteria włączenia <sup>a)</sup>	Wynik porównania	p
<b>Webster 2016</b>	Metaanaliza	3 RCT (3)	RR = 1,23 [0,91; 1,65]	0,18
<b>Bahiru 2017</b>	Metaanaliza	6 RCT (4)	RR = 1,26 [0,95; 1,66]	NS

a) Liczba badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania porównujące FDC vs SO lub terapia złożona z preparatów wchodzących w skład FDC)

#### 4.2.1.5. Jakość życia

W dwóch opracowaniach porównywano jakości życia pacjentów stosujących FDC (Webster, 2016, Bahiru 2017) względem SO w oparciu o kwestionariusz użyteczności EQ-5D. W żadnym z opracowań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
**Wyniki opracowań wtórnych dotyczące jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D**

Przegląd	Rodzaj analizy	N badań (N spełniających kryteria włączenia <sup>a)</sup>	Wynik porównania	p
<b>Webster 2016</b>	Metaanaliza	3 RCT (3)	MD = -0,01 pkt [-0,04; 0,02]	0,62
<b>Bahiru 2017</b>	Metaanaliza	3 RCT (3)	MD = 0,22 pkt [-1,02; 1,46]	NS

a) Liczba badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania porównujące FDC vs SO lub terapia złożona z preparatów wchodzących w skład FDC)

#### 4.2.1.6. Zgony

W dwóch opracowaniach wtórnych porównywano ryzyko zgonów pomiędzy grupami FDC oraz SO (Webster 2016 i Bahiru 2017). W żadnym z opracowań nie wykazano istotnych statystycznie różnic

między analizowanymi grupami zarówno w odniesieniu do ryzyka zgonów ogółem, jak i zgonów z przyczyn CV (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
**Wyniki opracowań wtórnych dotyczące częstości występowania zgonów**

Przegląd	Rodzaj analizy	Liczba badań (badania spełniające kryteria włączenia <sup>a)</sup> )	Wynik porównania	p
<b>Zgony ogółem</b>				
<b>Webster 2016</b>	Metaanaliza	3 RCT (3)	RR = 0,86 [0,51; 1,47]	0,6
<b>Bahiru 2017</b>	Metaanaliza	5 RCT (5)	RR = 1,10 [0,64; 1,89]	NS
<b>Zgony CV</b>				
<b>Webster 2016</b>	Metaanaliza	3 RCT (3)	RR = 1,50 [0,73; 3,10]	0,27

a) Liczba badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania porównujące FDC vs SO lub terapia złożona z preparatów wchodzących w skład FDC)

#### 4.2.1.7. Profil bezpieczeństwa

AE ogółem raportowane były w dwóch przeglądach systematycznych (Bahiru 2017, Charan 2013). W obu pracach wynik metaanalizy wskazywał na istotnie wyższy odsetek AE w grupie pacjentów stosujących FDC, przy czym zaobserwowana różnica wynika z faktu, iż w opracowaniach tych uwzględniano badania porównujące interwencję z placebo. Z 11 badań uwzględnionych w metaanalizie Bahiru 2017, 5 dotyczyło porównania FDC względem SO/terapii wielolekowej stosowanej w osobnych tabletkach, przy czym w badaniach tych nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE ogółem (badanie UMPIRE: RR = 1,16 [0,90; 1,49], badanie CRUCIAL: RR = 1,11 [0,09; 1,24], badanie FOCUS: RR = 1,09 [0,89; 1,34], badanie IMPACT: RR = 1,07 [0,85; 1,34], Kanyini GAP: RR = 1,14 [0,95; 1,36]).

W odniesieniu do SAE metaanaliza 3 badań porównujących FDC z SO nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
**Wyniki opracowań wtórnych dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych**

Przegląd	Rodzaj analizy	Liczba badań (badania spełniające kryteria włączenia <sup>a)</sup> )	Wynik porównania	p
<b>AE ogółem</b>				
<b>Bahiru 2017</b>	Metaanaliza	11 RCT (5)	RR = 1,16 [1,09; 1,25]	<0,0001 (na korzyść gr. kontrolnej)
<b>Charan 2013</b>	Metaanaliza	3 RCT (0)	OR = 1,68 [1,29; 2,19]	<0,001 (na korzyść gr. kontrolnej)
<b>SAE ogółem</b>				
<b>Webster 2016</b>	Metaanaliza	3 RCT (3)	RR = 1,12 [0,99; 1,27]	0,07

a) Liczba badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania porównujące FDC vs SO lub terapia złożona z preparatów wchodzących w skład FDC)

## 4.2.2. Wyniki na podstawie badań pierwotnych dla porównania FDC vs SO/terapia wielolekowa zidentyfikowanych w ramach odnalezionych opracowań wtórnych

### 4.2.2.1. Przestrzeganie zaleceń lekarskich

Metaanaliza 4 badań RCT przeprowadzonych w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD wykazała, że stosowanie FDC wiąże się ze statystycznie znamienne wyższym prawdopodobieństwem przestrzegania zaleceń lekarskich w porównaniu z SO. W zależności od badania odsetek osób przestrzegających zalecenia lekarskie był wyższy o 24% do 56% w grupie FDC niż w ramieniu SO. Największą różnicę w adherencji terapeutycznej, na korzyść terapii FDC, zaobserwowano w badaniu, w którym okres leczenia był najdłuższy i wynosił 23 miesiące (72,3% vs 46,3%; RR = 1,56 [1,34; 1,82]).

Z uwagi na różne okresy obserwacji we włączonych badaniach (9 do 23 mies.) przeprowadzono analizę wrażliwości, uwzględniającą wyłącznie wyniki raportowane po 12 mies. obserwacji. Wyniki analizy wrażliwości były zbliżone do tych uzyskiwanych w analizie podstawowej (84,8% vs 59,2%; RR = 1,52 [1,29; 1,79]; Aneks – Tabela 42, Wykres 10).

W jednym badaniu (Soliman 2011) nie przedstawiono analizy porównawczej FDC względem SO, zadeklarowano natomiast, że po 3 miesiącach terapii 81% pacjentów stosujących FDC uzyskało adherencję terapeutyczną wynoszącą ponad 80%.

**Tabela 21.**  
Adherencja oceniana na koniec badania dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD

Badanie	OB [mies.]	FDC	SO	RR [95% CI]	NNT/RD [95%CI] <sup>d</sup>	p/Th <sup>†</sup>
		[nb/Nb (%)]	[nk/Nk (%)]			
UMPIRE [15]	15 <sup>a</sup>	829/961 (86,3)	621/960 (64,7)	<b>1,33 [1,26; 1,41]</b>	<b>NNT = 5 [4; 6]</b>	<b>&lt;0,001</b>
IMPACT [16]	23 <sup>a</sup>	185/256 (72,3)	119/257 (46,3)	<b>1,56 [1,34; 1,82]</b>	<b>NNT = 4 [3; 6]</b>	<b>&lt;0,001</b>
Kanyini GAP [17]	20,7 <sup>b</sup> 18,1 <sup>c</sup>	213/304 (70,1)	143/305 (46,9)	<b>1,49 [1,30; 1,72]</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>	<b>&lt;0,0001</b>
FOCUS [18]	9	178/350 (50,8)	141/345 (40,9)	<b>1,24 [1,06; 1,47]<sup>d</sup></b>	<b>NNT = 11 [6; 39]</b>	<b>0,019</b>
Soliman 2011 [19, 20]	3	80/99 (80,8%) <sup>e</sup>	bd	n/d	n/d	n/d
<b>WYNIK METAANALIZY</b>	–	1405/1871 (75,1)	1024/1867 (54,8)	<b>1,39 [1,27; 1,52]<sup>d</sup></b>	<b>NNT = 5 [4; 8]</b>	<b>p = 0,0851 I<sup>2</sup> = 54,68%</b>

† - w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

a) Mediana okresu obserwacji

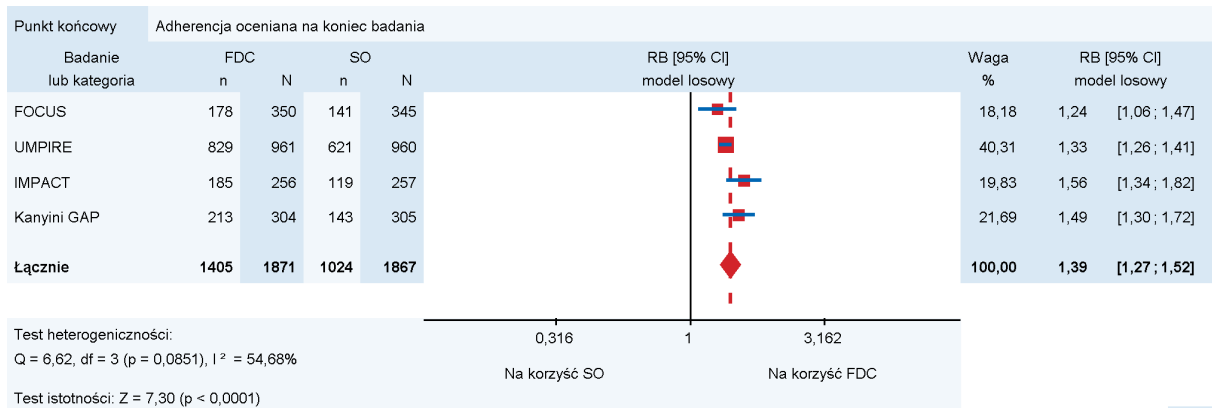
b) Mediana okresu leczenia i obserwacji dla FDC

c) Mediana okresu leczenia i obserwacji dla SO

d) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5.

e) Pacjenci, u których adherencja wynosiła >80%

**Wykres 1.**  
**Adherencja oceniana na koniec badania dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD**



#### 4.2.2.2. Zmiana BP

##### Zmiana SBP

Metaanaliza wyników 5 badań RCT wykazała istotną statystycznie przewagę terapii FDC w porównaniu z SO lub lekami stosowanymi w osobnych tabletkach, w odniesieniu do redukcji SBP w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD (Tabela 22, Wykres 2). Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej rezultaty uzyskane po 12 miesiącach terapii potwierdziły tę zależność (WMD = -2,71 mm Hg [-3,95; -1,48]; Aneks – Tabela 43, Wykres 11).

Podobne wyniki uzyskano także w analizowanej osobno populacji pacjentów badania CRUCIAL, ze zdiagnozowanym nadciśnieniem oraz nieprawidłowymi wartościami trójglicerydów (Tabela 22).



Tabela 22.

Zmiana SBP [mm Hg] dla porównania FDC vs SO oceniana na koniec badania w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD lub nadciśnieniem i dyslipidemią

Badanie	OB [mies.]	FDC		SO		MD [95% CI]	p/Th†
		N	Estymator* (SD)/[CI95%]	N	Estymator* (SD)/[CI95%]		
UMPIRE [14, 15]	15 <sup>a</sup>	1002	129,2 [128,1; 130,2]	1002	131,7 [130,7; 132,8]	<b>-2,6 [-4,0; -1,1]</b>	<b>&lt;0,001</b>
IMPACT [16]	23 <sup>a</sup>	256	-5,9 (20,6)	257	-4,6 (20,9)	-1,3 [-4,9; 2,3]	0,48
Kanyini GAP [17]	20,7 <sup>b</sup> 18,1 <sup>c</sup>	311	139,0 (15,9)	312	140,5 (15,9)	-1,5 [-4,0; 1,0]	0,24
FOCUS [18]	9	350	-0,32 [-2,02; 1,38]	345	0,88 [-0,76; 2,53]	-1,20 [-3,57; 1,17] <sup>d</sup>	0,32
Soliman 2011 [19, 20]	3	99	-28,8 (24,9)	104	-26,9 (25,7)	-1,9 [-8,9; 5,1]	0,60
<b>WYNIK METANALIZY</b>	–	2018	–	2020	–	<b>-2,01 [-3,06; -0,96]<sup>d</sup></b>	p=0,8451 I <sup>2</sup> = 0,00%
CRUCIAL [21–23]	12	760	-19,8 (17,1)	657	-10,0 (16,4)	<b>-5,8 [-8,0; -3,5]</b>	<b>&lt;0,001</b>

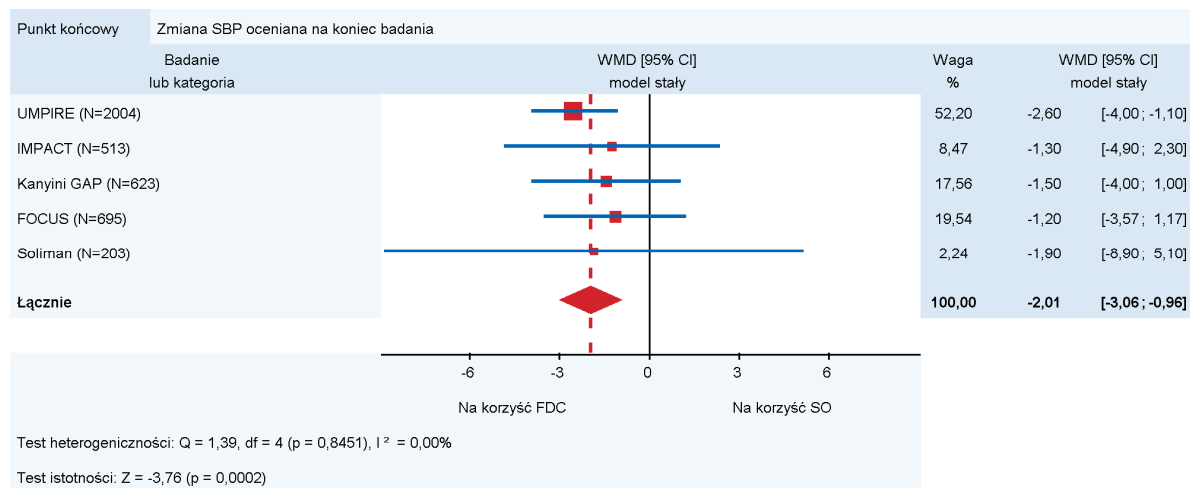
† - w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

\*Jako estymator w pierwszej kolejności uwzględniano średnią zmianę parametru w stosunku do wartości wyjściowej. W sytuacji, gdy w badaniu nie przedstawiono wyniku w postaci średniej zmiany względem *baseline*, wykorzystywano wartości końcowe raportowane w badaniu, pod warunkiem, że nie obserwowano istotnych różnic w wartościach wyjściowych danego parametru.

- a) Mediana okresu obserwacji.
- b) Mediana okresu leczenia i obserwacji dla FDC.
- c) Mediana okresu leczenia i obserwacji dla SO.
- d) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5.

Wykres 2.

Zmiana SBP [mm Hg] dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD oceniana na koniec badania



### Zmiana DBP

Metaanaliza wyników 4 badań RCT wykazała istotną statystycznie przewagę terapii FDC w porównaniu z SO lub lekami stosowanymi w osobnych tabletkach, w odniesieniu do redukcji DBP w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD (Tabela 23, Wykres 3).

Podobne wyniki uzyskano także w analizowanej osobno populacji pacjentów badania CRUCIAL, ze zdiagnozowanym nadciśnieniem oraz nieprawidłowymi wartościami trójglicerydów (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
**Zmiana DBP [mm Hg] dla porównania FDC vs SO oceniana na koniec badania**

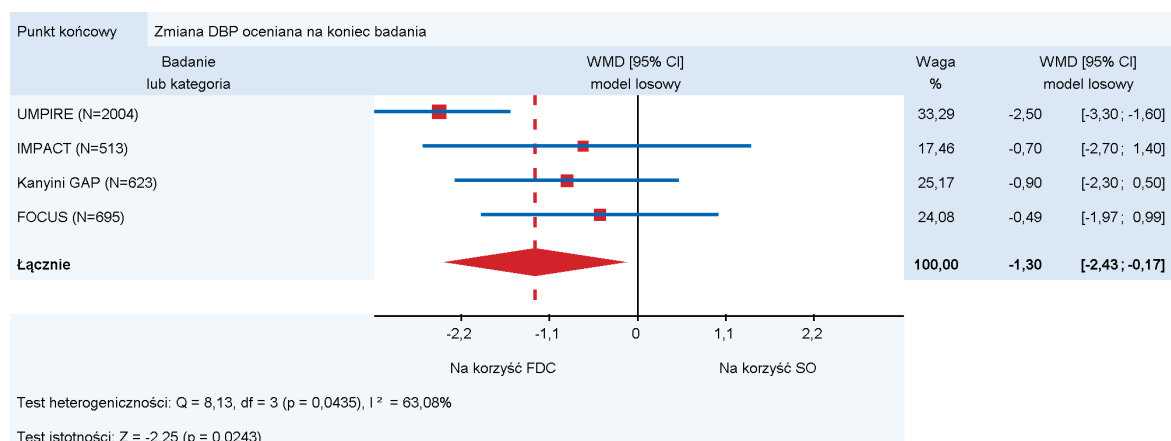
Badanie	OB [mies.]	FDC		SO		MD [95% CI]	p/Th†
		N	Estymator* (SD)/[CI95%]	N	Estymator* (SD)/[CI95%]		
UMPIRE [14, 15]	15 <sup>a</sup>	1002	72,8 [72,2;73,5]	1002	75,2 [74,7; 75,8]	<b>-2,5 [-3,3; -1,6]</b>	<b>&lt;0,001</b>
IMPACT [16]	23 <sup>a</sup>	256	-2,5 (11,9)	257	-1,9 (12,2)	-0,7 [-2,7; 1,4]	0,54
Kanyini GAP [17]	20,7 <sup>b</sup> 18,1 <sup>c</sup>	311	79,0 (8,8)	312	79,9 (8,8)	-0,9 [-2,3; 0,5]	0,22
FOCUS [18]	9	350	-0,11 [-1,13; 0,90]	345	0,38 [-0,69; 1,46]	-0,49 [-1,97; 0,99] <sup>d</sup>	0,51
<b>WYNIK METANALIZY</b>	–	1919	–	1916	–	<b>-1,30 [-2,43; -0,17]<sup>d</sup></b>	p = 0,0435 I <sup>2</sup> = 63,08%
CRUCIAL [21–23]	12	760	-10,5 (10,2)	657	-5,3 (9,5)	<b>-3,2 [-4,4; -1,9]</b>	<b>&lt;0,001</b>

† - w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

\*Jako estymator w pierwszej kolejności uwzględniano średnią zmianę parametru w stosunku do wartości wyjściowej. W sytuacji, gdy w badaniu nie przedstawiono wyniku w postaci średniej zmiany względem *baseline*, wykorzystywano wartości końcowe raportowane w badaniu, pod warunkiem, że nie obserwowano istotnych różnic w wartościach wyjściowych danego parametru.

- a) Mediana okresu obserwacji
- b) Mediana okresu leczenia i obserwacji dla FDC
- c) Mediana okresu leczenia i obserwacji dla SO
- d) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5

**Wykres 3.**  
**Zmiana DBP [mm Hg] dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD oceniana na koniec badania**



#### 4.2.2.3. Zmiana stężenia LDL

Metaanaliza 4 badań RCT nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy terapią FDC w porównaniu z SO w odniesieniu do redukcji stężenia LDL w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD (Tabela 24, Wykres 4). Analiza wrażliwości uwzględniająca wyniki uzyskane po 12 miesiącach terapii wskazuje z kolei na istotną statystycznie lepszą kontrolę stężenia LDL u pacjentów otrzymujących FDC w porównaniu z SO (WMD = -0,13 mmol/l [-0,18; -0,08]; Aneks – Tabela 44, Wykres 12).

W populacji pacjentów oddzielnie analizowanego badania CRUCIAL także obserwowano istotną statystycznie zmianę pomiędzy terapią FDC w porównaniu z SO w odniesieniu do redukcji stężenia

LDL, co więcej była ona numerycznie silniej wyrażona niż w populacji z wysokim ryzykiem CVD (Tabela 24). Obserwacja ta prawdopodobnie wynika z faktu, iż do badania CRUCIAL rekrutowano osoby, które w czasie ostatnich 6 miesięcy nie stosowały leków hipolipemizujących, natomiast w pozostałych badaniach ponad 80% pacjentów otrzymywało już terapię statynami, które obniżają stężenie LDL.

Tabela 24.

Zmiana stężenia LDL [mmol/l] dla porównania FDC vs SO oceniana na koniec badania w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD lub nadciśnieniem i dyslipidemią

Badanie	OB [mies.]	FDC		SO		MD [95% CI]	p/Th <sup>†</sup>
		N	Estymator* (SD)/[CI95%]	N	Estymator* (SD)/[CI95%]		
UMPIRE [14, 15]	15 <sup>a</sup>	1002	2,18 [2,14; 2,22]	1002	2,29 [2,25; 2,33]	<b>-0,11 [-0,17; -0,05]</b>	<b>&lt;0,001</b>
IMPACT [16]	23 <sup>a</sup>	256	-0,21 (0,68)	257	-0,16 (0,64)	-0,05 [-0,17; 0,06]	0,35
Kanyini GAP [17]	20,7 <sup>b</sup> 18,1 <sup>c</sup>	311	2,23 (0,71)	312	2,24 (0,71)	-0,00 [-0,12; 0,11]	0,95
FOCUS [18]	9	350	0,14 [-0,008; 0,28]	345	0,06 [-0,02; 0,14]	0,08 [-0,08; 0,24] <sup>d</sup>	0,34
<b>WYNIK METAANALIZY</b>	–	1919	–	1916	–	-0,04 [-0,12; 0,04] <sup>d</sup>	p = 0,0857 I <sup>2</sup> = 54,57%
<b>CRUCIAL [21–23]</b>	12	760	-0,86 [-0,94; -0,78]	657	-0,09 [-0,17; -0,01]	<b>-0,77 [-0,87; -0,67]</b>	<b>&lt;0,001</b>

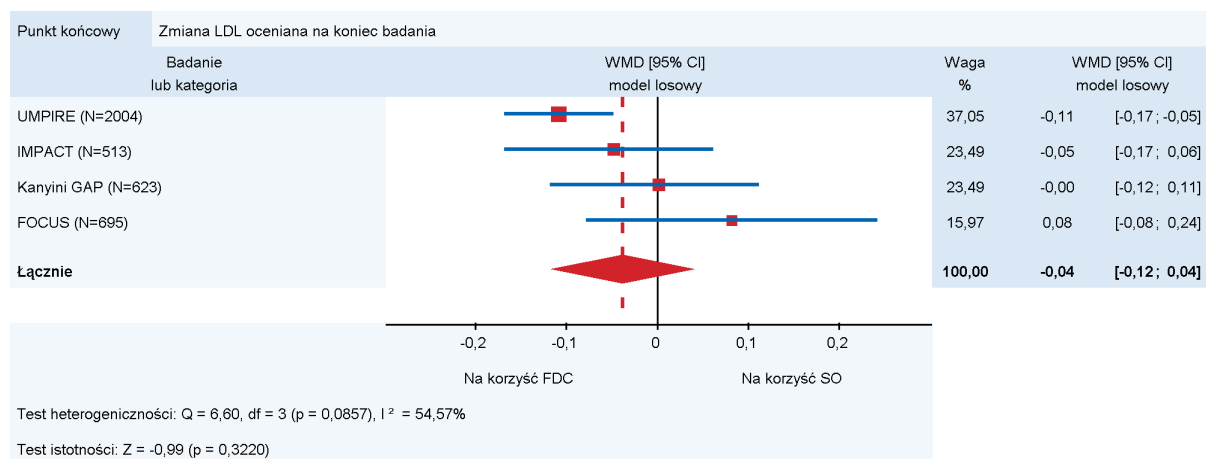
† - w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

\*Jako estymator w pierwszej kolejności uwzględniano średnią zmianę parametru w stosunku do wartości wyjściowej. W sytuacji, gdy w badaniu nie przedstawiono wyniku w postaci średniej zmiany względem *baseline*, wykorzystywano wartości końcowe raportowane w badaniu, pod warunkiem, że nie obserwowano istotnych różnic w wartościach wyjściowych danego parametru.

- a) Mediana okresu obserwacji
- b) Mediana okresu leczenia i obserwacji dla FDC
- c) Mediana okresu leczenia i obserwacji dla SO
- d) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5

Wykres 4.

Zmiana stężenia LDL [mmol/l] dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD oceniana na koniec badania



#### 4.2.2.4. Zdarzenia CV

Metaanaliza wyników 3 badań RCT nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią FDC a SO w odniesieniu do częstości zdarzeń CV w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD (Tabela 25, Wykres 5).

Tabela 25. Zdarzenia CV dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD

Badanie	FDC		SO		RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD [95%CI] <sup>a</sup>	p/Th <sup>†</sup>
	nb/Nb (%)		nk/Nk (%)				
UMPIRE [14, 15]	50/1002 (5,0)		35/1002 (3,5)		1,43 [0,94; 2,18] <sup>b</sup>	0,01 [-0,003; 0,03]	0,09
IMPACT [16]	16/256 (6,3)		18/257 (7,0)		0,89 [0,47; 1,71]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,73
Kahyini GAP [17]	26/311 (8,4)		22/312 (7,1)		1,19 [0,69; 2,05] <sup>c</sup>	0,01 [-0,03; 0,05]	0,62
<b>WYNIK METAANALIZY</b>	<b>92/1569 (5,9)</b>		<b>75/1571 (4,8)</b>		<b>1,23 [0,91; 1,65]</b>	<b>0,01 [-0,003; 0,03]</b>	<b>p = 0,4887 I<sup>2</sup> = 0,00%</b>

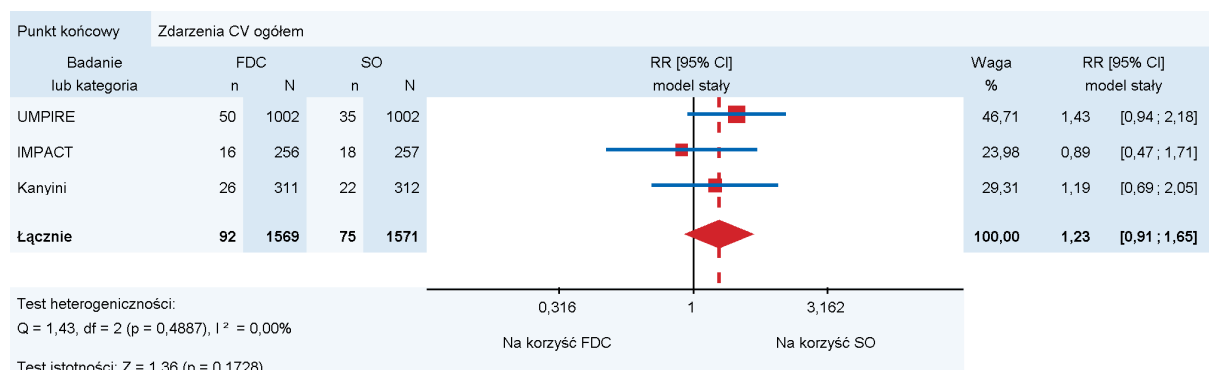
† - w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

a) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5

b) Podany w publikacji wynik wynosi 1,45 [0,94; 2,24]

c) Podany w publikacji wynik wynosi 1,15 [0,65; 2,03]

Wykres 5. Zdarzenia CV ogółem dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD



#### 4.2.2.5. Jakość życia

Dane dotyczące jakości życia pacjentów stosujących terapię FDC w porównaniu z chorymi otrzymującymi SO przedstawiono w trzech badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD (UMPIRE, IMPACT, Kahyini GAP). Jakość życia oceniana była przy użyciu kwestionariusza EQ-5D (*EuroQuol-5D*) oraz skali VAS (*Visual Analog Scale*). Szczegółowy opis kwestionariusza wraz z informacją o walidacji przedstawiono w Aneksie (Tabela 53).

Metaanaliza odnalezionych opracowań nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią FDC oraz SO w odniesieniu do poprawy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza

EQ-5D. W żadnej z domen kwestionariusza nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią FDC a SO.

Z kolei metaanaliza wyników dotyczących ogólnego stanu zdrowia pacjenta, mierzonego przy pomocy skali VAS, wykazała znamienne statystycznie przewagę terapii FDC nad SO (Tabela 26, Wykres 6).

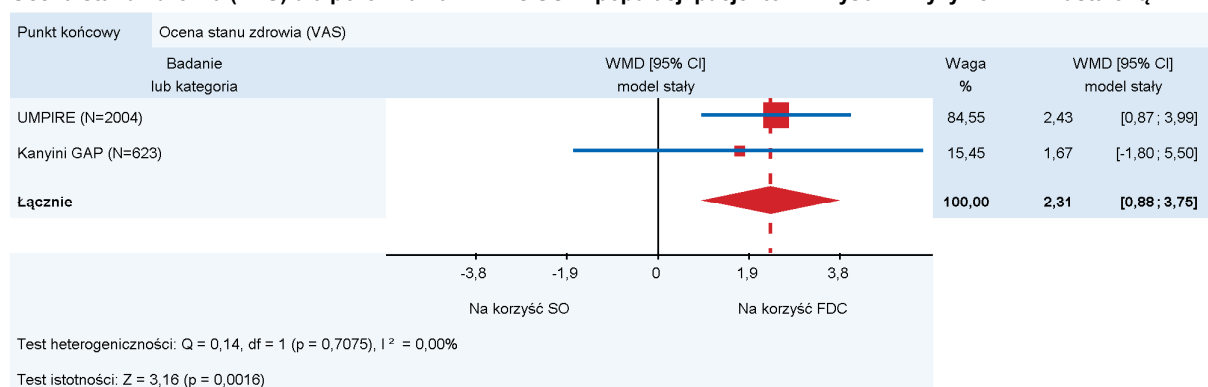
Szczegółowe wyniki dla poprawy jakości życia uzyskane w poszczególnych badaniach zaprezentowano w Aneksie A.4.1 (Tabela 45).

**Tabela 26.**  
Wyniki dotyczące jakości życia dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD

Punkt końcowy	Liczba badań	Liczba pacjentów	Porównanie FDC vs SO	
			MD [95% CI] <sup>a</sup>	Test heterogeniczności
Ocena zdolności poruszania się (EQ-5D)	3	3124	0,01 pkt [-0,03; 0,05]	p = 0,8085 I <sup>2</sup> = 0,00%
Ocena zdolności do samoopieki (EQ-5D)	3	3124	-0,01 pkt [-0,05; 0,03]	p = 0,0871, I <sup>2</sup> = 59,04%
Ocena zdolności do wykonywania codziennych czynności (EQ-5D)	3	3124	-0,01 pkt [-0,05; 0,02]	p = 0,8687 I <sup>2</sup> = 0,00%
Ocena odczuwania bólu/dyskomfortu (EQ-5D)	3	3124	-0,003 pkt [-0,05; 0,04]	p = 0,5772 I <sup>2</sup> = 0,00%
Ocena odczuwania niepokoju/przygnębienia (EQ-5D)	3	3124	-0,01 pkt [-0,08; 0,06]	p = 0,0818, I <sup>2</sup> = 60,05%
Ocena stanu zdrowia pacjenta (EQ-5D index)	1	2004	0,01 pkt [-0,01; 0,02]	n/d
<b>Ocena stanu zdrowia (VAS)</b>	<b>2</b>	<b>2627</b>	<b>2,31 [0,88; 3,75]<sup>b</sup></b>	<b>p = 0,7075 I<sup>2</sup> = 0,00%</b>

a) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5  
b) Wynik metaanalizy nie uwzględnia wyników z badania IMPACT

**Wykres 6.**  
Ocena stanu zdrowia (VAS) dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD



#### 4.2.2.6. Zgony

W populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD zgony niezależne od przyczyny oraz z przyczyn CV raportowano w trzech badaniach. Wśród tych chorych, zarówno w grupie

przyjmującej terapię FDC, jak i stosującej SO lub leki w osobnych tabletkach, odsetek zgonów ogółem był niemal identyczny i wynosił 1,4% w każdej z grup (Tabela 27, Wykres 7). Zgony z przyczyn CV występowały stosunkowo rzadko z częstością mniejszą niż 1% (0,9% vs 0,5% odpowiednio w grupie FDC i SO), a zaobserwowana różnica nie była istotna statystycznie (Tabela 27, Wykres 8).

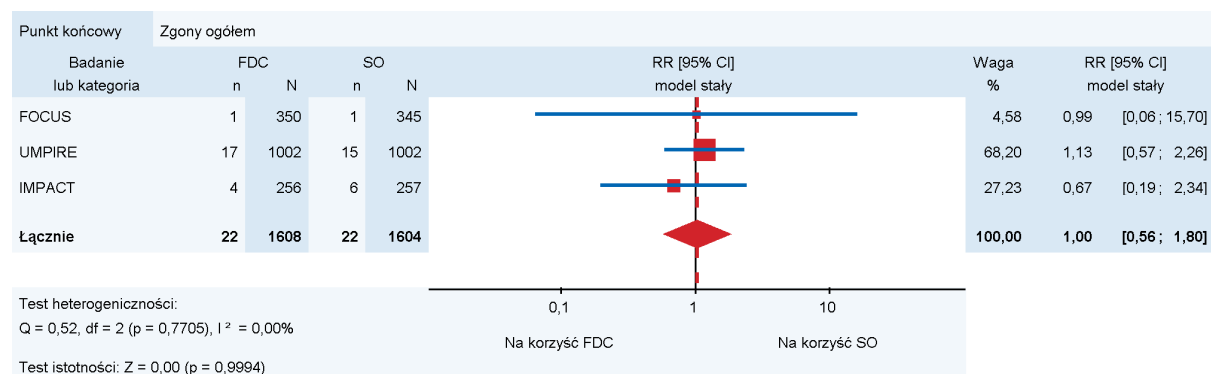
W populacji pacjentów z nadciśnieniem i dyslipidemią odsetek zgonów ogółem również był bardzo niski i wynosił odpowiednio 0,6% oraz 0,3% w grupie FDC i SO, różnica pomiędzy obserwowanymi grupami nie była istotna statystycznie.

**Tabela 27.**  
Bezpieczeństwo dla porównania FDC vs SO

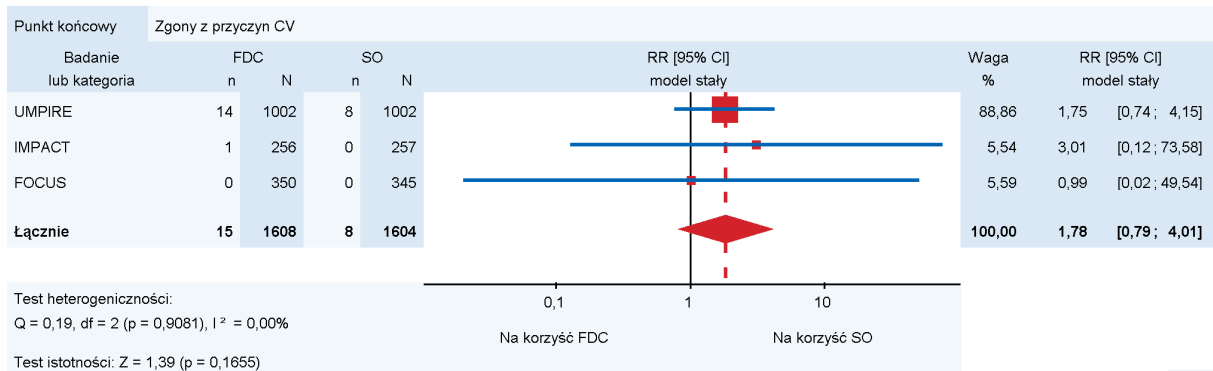
Badanie	FDC		SO		RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD [95%CI] <sup>a</sup>	p/Th <sup>†</sup>
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	nk/Nk (%)	nk/Nk (%)			
<b>Zgony ogółem</b>							
<b>UMPIRE [14, 15]</b>	17/1002 (1,7)	15/1002 (1,5)			1,13 [0,57; 2,62]	0,002 [-0,01; 0,01]	0,72
<b>IMPACT [16]</b>	4/256 (1,6)	6/257 (2,3)			0,67 [0,19; 2,34]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,75
<b>FOCUS [18]</b>	1/350 (0,3)	1/345 (0,3)			0,99 [0,06; 15,70]	-0,00004 [-0,01; 0,01]	bd
<b>Wynik skumulowany</b>	22/1608 (1,4)	22/1604 (1,4)			1,00 [0,56; 1,80]	0,000003 [-0,01; 0,01]	p = 0,7705 I <sup>2</sup> = 0,00%
<b>CRUCIAL [21–23]</b>	5/779 (0,6)	2/682 (0,3)			2,19 [0,43; 11,24]	0,003 [-0,003; 0,01]	bd
<b>Zgony z przyczyn CV</b>							
<b>UMPIRE [14, 15]</b>	14/1002 (1,4)	8/1002 (0,8)			1,75 [0,74; 4,15]	0,01 [-0,003 0,02]	0,20
<b>IMPACT [16]</b>	1/256 (0,4)	0/257 (0,00)			3,01 [0,12; 73,58]	0,004 [-0,01; 0,01]	0,50
<b>FOCUS [18]</b>	0/350 (0,0)	0/345 (0,0)			n/d	n/d	n/d
<b>Wynik skumulowany</b>	15/1608 (0,9)	8/1604 (0,5)			1,78 [0,79; 4,01]	0,004 [-0,002; 0,01]	p = 0,9081 I <sup>2</sup> = 0,00%

† - w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności  
a) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5

**Wykres 7.**  
Zgony ogółem dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD



**Wykres 8.**  
**Zgony z przyczyn CV dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD**



#### 4.2.2.7. Profil bezpieczeństwa

Terapia FDC charakteryzowała się porównywalnym profilem bezpieczeństwa do SO lub terapii wielolekowej podawanej w osobnych tabletkach w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD, u których w większości stosowano wcześniej leczenie hipolipemizujące oraz hipotensyjne.

AE ogółem oraz AE prowadzące do utraty z badania raportowano tylko w jednej pracy prowadzonej w tej populacji. AE ogółem wystąpiły u 35,2% i 32,5% pacjentów leczonych odpowiednio FDC i terapią w osobnych tabletkach; nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. AE były przyczyną utraty z badania u zbliżonego odsetka pacjentów w obu grupach – 4,0% i 3,7%, odpowiednio w grupie FDC i otrzymującej terapię w osobnych tabletkach (Tabela 28).

Wyniki metaanalizy 4 badań RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE, które raportowano u 19,9% i 18,0% odpowiednio w grupie FDC i SO (Tabela 28; Wykres 9).

W przypadku populacji pacjentów z nadciśnieniem i aktualnie nieleczoną dyslipidemią w badaniu CRUCIAL obserwowano istotne różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do SAE ogółem oraz AE prowadzących do utraty z badania na niekorzyść FDC. Wyniki te należy jednak interpretować z dużą ostrożnością. Należy pamiętać, iż większość pacjentów z grupy kontrolnej w ramach badania CRUCIAL kontynuowała swoją dotychczasową terapię o znanym i akceptowanym profilu bezpieczeństwa, zaś chorzy zrandomizowani do grupy FDC z włączeniem do badania rozpoczęli terapię hipolipemizującą. Włączenie do postępowania terapeutycznego nowych leków bardzo często wiązane jest ze zwiększoną częstością występowania AE, co jest zjawiskiem przemijającym i co zostało zaobserwowane w badaniu. Co więcej, jak wskazują sami badacze, możliwe było wprowadzenie błędu kierunkowego przy ocenie bezpieczeństwa terapii. Lekarze korzystali bowiem z wcześniej wydrukowanych formularzy, zgodnie z którymi ocenić mieli związek AE z badanym leczeniem, co prawdopodobnie zostało błędnie zinterpretowane przez lekarzy prowadzących

pacjentów SO, gdyż nie wykorzystywali oni „badanego leczenia”. Tezę tę potwierdza fakt, iż 80% ośrodków leczących pacjentów SO nie zgłosiło żadnego AE.

**Tabela 28.**  
**Bezpieczeństwo dla porównania FDC vs SO**

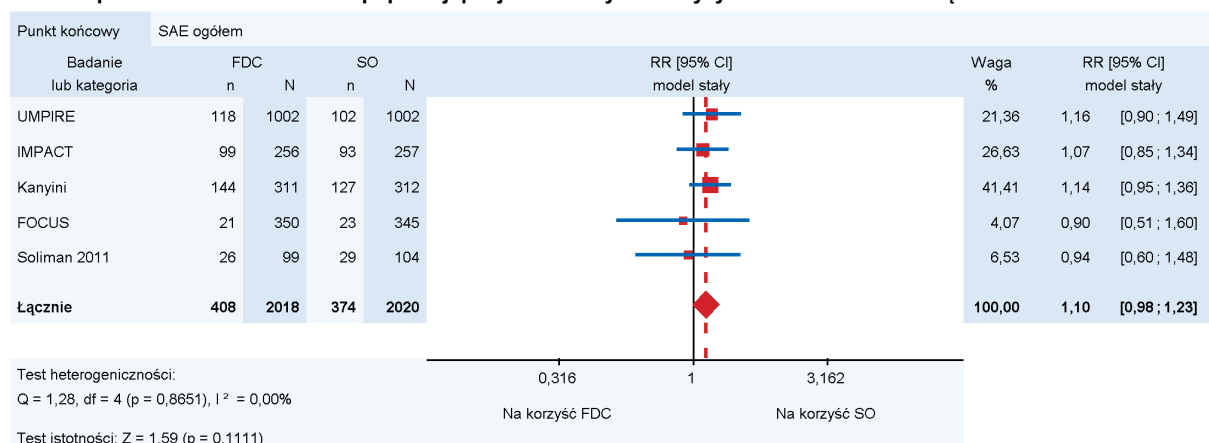
Badanie	FDC		SO		RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNT/NNH/RD [95%CI] <sup>a</sup>	p/Th <sup>†</sup>
	nb/Nb (%)		nk/Nk (%)				
<b>AE ogółem</b>							
<b>FOCUS [18]</b>	124/350 (35,4)		112/345 (32,5)		1,09 [0,89; 1,34]	RD = 0,03 [-0,04; 0,10]	NS
<b>CRUCIAL [21–23]</b>	380/779 (48,8)		300/682 (44,0)		1,11 [0,99; 1,24]	RD = 0,05 [-0,003; 0,10]	bd
<b>SAE ogółem</b>							
<b>UMPIRE [14, 15]</b>	118/1002 (11,8)		102/1002 (10,2)		1,16 [0,90; 1,49]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]	NS
<b>IMPACT [16]</b>	99/256 (38,7)		93/257 (36,2)		1,07 [0,85; 1,34]	RD = 0,02 [-0,06; 0,11]	0,56
<b>Kahyini GAP [17]</b>	144/311 (46,3)		127/312 (40,7)		1,14 [0,95; 1,36]	RD = 0,06 [-0,02; 0,13]	0,16
<b>FOCUS [18]</b>	21/350 (6,0) <sup>b</sup>		23/345 (6,6) <sup>b</sup>		0,90 [0,51; 1,60]	RD = -0,01 [-0,04; 0,03]	NS
<b>Soliman 2011 [19, 20]</b>	26/99 (26,3)		29/104 (27,9)		0,94 [0,60; 1,48]	RD = -0,02 [-0,14; 0,11]	bd
<b>Wynik skumulowany</b>	408/2018 (20,2)		374/2020 (18,5)		1,10 [0,98; 1,23]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	p = 0,8651 I <sup>2</sup> = 0,00%
<b>CRUCIAL [21–23]</b>	51/779 (6,5)		22/682 (3,2)		<b>2,03 [1,24; 3,31]</b>	<b>NNH = 30 [18; 88]</b>	bd
<b>AE prowadzące do utraty z badania</b>							
<b>FOCUS [18]</b>	14/350 (4,0)		13/345 (3,7)		1,06 [0,51; 2,23]	RD = 0,002 [-0,03; 0,03]	bd
<b>CRUCIAL [21–23]</b>	52/779 (6,7)		4/682 (0,6)		11,38 [4,14; 31,30]	<b>NNH = 16 [12; 23]</b>	bd

NS – nieistotny statystycznie; † - w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

a) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5

b) W publikacji SAE określano zamiennie jako ciężkie lub poważne

**Wykres 9.**  
**SAE dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD**





## 5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania VAL oraz ROS. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

### 5.1. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa VAL i ROS

W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji i urzędów zidentyfikowano 10 ostrzeżeń dotyczących stosowania ROS oraz 6 ostrzeżeń dotyczących VAL. Najważniejsze informacje przedstawione w treści dokumentów zaprezentowano poniżej (Tabela 29)

**Tabela 29.**  
Informacje dotyczące bezpieczeństwie ROS oraz VAL ze stron urzędów i agencji ds. leków

Agencja	Data	Najważniejsze informacje
<b>ROS</b>		
URPL [26]	09.12.2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie należy stosować leku w dawce 40 mg u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii lub rhabdomyolizy</li> <li>• W przypadku stosowania dawki 40 mg pacjenci muszą być ściśle kontrolowani przez specjalistę                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów pochodzenia azjatyckiego, a także pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, pacjentów &gt;70 r.ż. oraz pacjentów z czynnikami ryzyka predysponującymi do wystąpienia miopatii dawka początkowa ROS powinna wynosić 5 mg raz dziennie</li> </ul> </li> </ul>
EMA [27]	27.05.2010	Stosowanie ROS nieznacznie zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym
EMA [28]	24.11.2011	Stosowanie ROS może przyczynić się do rozwoju ginekomastii (bardzo rzadko)
FDA <sup>a</sup> [29]	Maj 2016	<b>Reakcje niepożądane:</b> W bazie badań klinicznych dla preparatu CRESTOR (obejmującej 5394 pacjentów) do najczęściej raportowanych AE (≥2%) należały: ból głowy, ból mięśni, ból brzucha, astenia i nudności, 1,4% pacjentów zaprzestało stosowania leczenia z powodu AE, najczęściej z powodu bólu mięśni, bólu brzucha i nudności.
	Lipiec 2014	<b>Reakcje niepożądane:</b> Odnotowano nowe AE po wprowadzeniu leku do obrotu – neuropatia obwodowa
	Sierpień 2013	<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W niektórych przypadkach wzrost stężenia HbA1c i glukozy w surowicy krwi, raportowany podczas leczenia ROS, może przekroczyć próg dla rozpoznania cukrzycy.</li> </ul> <b>Reakcje niepożądane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odnotowano nowe AE: cukrzyca (w badaniu klinicznym Jupiter), trombocytopenia (po wprowadzeniu leku do obrotu)</li> </ul>

Agencja	Data	Najważniejsze informacje
	Luty 2012	<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się wykonanie próby wątrobowej przed wdrożeniem leczenia ROS oraz w przypadku pojawienia się symptomów uszkodzenia wątroby. <ul style="list-style-type: none"> <li>• W razie wystąpienia podczas leczenia ROS poważnego uszkodzenia wątroby z objawami klinicznymi i/lub hiperbilirubinemii lub żółtaczką należy niezwłocznie przerwać terapię. W przypadku braku alternatywnej etiologii zaburzeń wątrobowych nie należy wznawiać terapii ROS.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Reakcje niepożądane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odnotowano nowe AE po wprowadzeniu leku do obrotu: niewydolność wątroby zakończona lub niezakończona zgonem. Odnotowano także przypadki upośledzenia funkcji poznawczych (np. utrata i zaburzenia pamięci, amnezja, dezorientacja) związane ze stosowaniem statyn, zaburzenia te zazwyczaj nie były poważne i były odwracalne po zaprzestaniu leczenia statynami.</li> </ul>
	Listopad 2010	<p><b>Reakcje niepożądane:</b></p> <p>Odnotowano nowe AE po wprowadzeniu leku do obrotu: depresja i zaburzenia snu (bezsenność, koszmary senne)</p>
	Styczeń 2010	<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:</b></p> <p>Podczas leczenia statynami (w tym ROS) odnotowano przypadki miopatii i rabdomiolizy z ostrą niewydolnością nerek będących następstwem mioglobinurii. Ryzyko jest największe przy podawaniu dawki 40 mg.</p>
MHRA [30]	1.11.2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie statynami może być związane z rozwojem depresji, zaburzeniami snu, zaburzeniami pamięci i sprawności seksualnej</li> <li>• Stosowanie statyn może być związane ze śródmiąższową chorobą płuc</li> </ul>
<b>VAL</b>		
MHRA [31]	19.06.2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Łączenie 2 leków oddziałujących na system RAA (ACE-I, ARB lub aliskiren) jest niewskazane</li> <li>• Szczególnie nie należy przepisywać ARB pacjentom z nefropatią cukrzycową, u których może rozwinąć się hiperkaliemia</li> <li>• Nie należy stosować leczenia skojarzonego ARB i aliskirenem u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek</li> </ul>
	Marzec 2014	<p><b>Reakcje niepożądane:</b></p> <p>Odnotowano nowe AE po wprowadzeniu leku do obrotu: pęcherzowe zapalenie skóry</p>
FDA <sup>a</sup> [32, 33]	Październik 2013	<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie leków wpływających na układ RAA w czasie II i III trymestru ciąży zmniejsza funkcje nerek płodu i zwiększa chorobowość i śmiertelność płodów i noworodków. Małowodzie tym spowodowane może przyczynić się do niedorozwoju płuc i deformacji szkieletowych. Potencjalne działania niepożądane płodu obejmują niedorozwój, niewydolność nerek, niedociśnienie i zgon. Należy przerwać stosowanie VAL niezwłocznie po stwierdzeniu ciąży.</li> </ul>
	Sierpień 2012	<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie leków wpływających na układ RAA może powodować zmiany w funkcjonowaniu nerek w tym ostrą niewydolność nerek.</li> <li>• Obserwowano podwyższony poziom potasu u niektórych pacjentów z niewydolnością serca</li> </ul>

Agencja	Data	Najważniejsze informacje
	Lipiec 2012	<p><b>Reakcje niepożądane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W badaniu klinicznym (5000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym) z powodu podwyższenia stężenia kreatyniny i potasu terapię przerwało po 0,5% pacjentów leczonych VAL i 0,1% pacjentów z grupy PLC dla każdego ze wspomnianych AE</li> <li>• W badaniu klinicznym (9764 pacjentów po przebytych zawale serca) z powodu dysfunkcji nerek terapię przerwało 1,1% pacjentów leczonych VAL i 0,8% pacjentów z leczonych kaptoprylem <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obserwacje po wprowadzeniu leku do obrotu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Odnotowano nowe AE: niewydolność nerek.</li> <li>○ Odnotowano wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Część pacjentów doświadczyła wcześniej obrzęku naczynioruchowego podczas terapii innymi lekami (w tym ACE-I). Nie należy stosować VAL u pacjentów, u których wcześniej wystąpił obrzęk naczynioruchowy.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z niewydolnością serca może nastąpić zwiększenie poziomu potasu, które zazwyczaj jest niewielkie i przemijające, najczęściej występuje u chorych z istniejącymi wcześniej zaburzeniami nerek. Konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia VAL</li> <li>• Część pacjentów (np. pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej, przewlekłą chorobą nerek, ciężką zastoinową niewydolnością serca lub ze zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej) może być w grupie wysokiego ryzyka rozwoju ostrej niewydolności nerek w trakcie terapii VAL. U pacjentów, u których nastąpił klinicznie istotny spadek czynności nerek należy rozważyć wstrzymanie terapii VAL lub jej zakończenie.</li> </ul>
	Luty 2012	<p><b>Reakcje niepożądane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W badaniach klinicznych w populacji pediatrycznej, do najczęściej raportowanych AE potencjalnie związanych z leczeniem należały ból głowy i hiperkaliemia odpowiednio u dzieci w wieku 6–17 lat oraz 0,5–5 lat. Hiperkaliemia była głównie obserwowana u dzieci z współistniejącą chorobą nerek.</li> <li>• VAL nie jest rekomendowany do stosowania u dzieci poniżej 6 r.ż.</li> </ul>

a) Zmiany w ulotkach leków w sekcjach dotyczących działań niepożądanych oraz specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności.

## **6. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH**

W toku przeszukania baz informacji medycznej nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematyczne ukierunkowanego na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 7. WNIOSKI KOŃCOWE

### 7.1. Analiza podstawowa

#### Skuteczność kliniczna

Wyniki randomizowanego badania klinicznego (Jang 2015) wskazują, że terapia skojarzona z VAL i ROS u osób ze współistniejącymi NT oraz hipercholesterolemią pozwala na uzyskanie co najmniej porównywalnych korzyści klinicznych w odniesieniu do kontroli NT oraz stężenia cholesterolu, odpowiednio względem monoterapii z wykorzystaniem VAL oraz ROS.

U pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone VAL i ROS raportowano znamienne statystycznie większą redukcję DPB niż w ramieniu monoterapii VAL przy porównywalnej poprawie SBP w obu grupach. Odsetek osób uzyskujących docelowe wartości ciśnienia tętniczego był numerycznie wyższy w grupie leczenia skojarzonego, przy czym zaobserwowane różnice nie uzyskały istotności statystycznej w trakcie 8-tygodniowego okresu leczenia.

Terapia skojarzona VAL i ROS pozwalała na uzyskanie co najmniej porównywalnej procentowej redukcji stężenia LDL względem monoterapii ROS, jak również prowadziła do uzyskania docelowego poziomu stężenia LDL u porównywalnego odsetka chorych.

#### Profil bezpieczeństwa

Terapia skojarzona z VAL i ROS posiada zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z monoterapiami VAL oraz ROS. W obydwu przypadkach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE ogółem, AE związanych z leczeniem, a także SAE ogółem. W grupie osób stosujących terapię skojarzoną w dniu randomizacji raportowano SAE u jednego pacjenta, przy czym zdarzenie te zostały uznane za niezwiązane z leczeniem. Dodatkowo większość zgłaszanych AE miała charakter łagodny i ustępowała po zakończonym leczeniu.

### 7.2. Analiza uzupełniająca

#### Skuteczność

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, iż interwencja polegająca na jednotabletkowym skojarzeniu leków o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do poprawy czynników wpływających na ryzyko CV, w szczególności połączenie obejmujące substancje o działaniu hipotensyjnym oraz hipolipemizującym, może prowadzić do istotnej poprawy stosowania się chorego do zaleceń

lekarskich, a przez to również do uzyskiwania lepszych efektów klinicznych w odniesieniu do kontroli NT oraz stężenia LDL w porównaniu z terapią wielolekową.

Metaanaliza badań pierwotnych dla porównania FDC względem SO lub analogicznej terapii wielolekowej, zidentyfikowanych w ramach odnalezionych opracowań wtórnych wykazała, że zastosowanie FDC u pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń CV i/lub ustaloną CVD w sposób istotny przyczynia się do zwiększenia stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych w porównaniu ze standardową praktyką lekarską czy terapią wymagającą przyjmowania tych samych substancji czynnych w osobnych tabletkach. Ponadto terapia FDC w porównaniu z SO lub analogiczną terapią wielolekową przyczynia się do uzyskania wyższych korzyści klinicznych w odniesieniu do redukcji SBP i pozwala na co najmniej porównywalną kontrolę stężenia LDL, zarówno w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD, jak i chorych z nadciśnieniem i dyslipidemią. Ryzyko wystąpienia zdarzeń CV, zgonów, w tym również zgonów CV ww. populacjach pacjentów nie było istotnie różne podczas terapii FDC w porównaniu z grupą kontrolną. Z kolei ogólny stan zdrowia mierzony w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD za pomocą skali VAS został istotnie lepiej oceniony przez osoby przyjmujące terapię FDC w porównaniu do chorych poddanych standardowej opiece medycznej.

### **Bezpieczeństwo**

Metaanaliza badań pierwotnych dla porównania FDC względem SO lub analogicznej terapii wielolekowej w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD, zidentyfikowanych w ramach odnalezionych opracowań wtórnych wykazała, iż FDC charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z terapią standardową. AE ogółem, SAE, jak również zdarzenia prowadzące do utraty z badania raportowano u porównywalnego odsetka pacjentów w obu analizowanych grupach. Badanie w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych lekami hipolipemizującymi wskazuje, iż bezpośrednia zmiana SO na FDC może prowadzić do przejściowego wzrostu częstości raportowania AE.

## 8. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

### Analiza podstawowa

1. Brak dowodów naukowych odnoszących się w sposób bezpośredni do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, a co za tym idzie konieczność wnioskowania na podstawie badania oceniającego efektywność kliniczną technologii zbliżonej polegającej na skojarzeniu VAL i ROS podawanych w osobnych tabletkach (Jang 2015). Mając na uwadze, iż terapia skojarzona oceniana w badaniu posiadała identyczny skład jakościowy, uzyskane wyniki najpewniej odzwierciedlają efektywność kliniczną interwencji podawanej w ramach jednej tabletki.
2. Dostępność tylko jednego badania oceniającego efektywność kliniczną terapii złożonej z VAL i ROS, uwzględniającego stosunkowo nieliczną grupę pacjentów.
3. Populacja uwzględniona w badaniu Jang 2015 różni się od populacji docelowej. W badaniu uczestniczyli pacjenci stosujący wyjściowo inne niż VAL / ROS leki hipotensyjne czy hipolipemizujące, jak również chorzy nieotrzymujący wcześniej takiej terapii. Ponadto kryteria włączenia do badania nie precyzowały rodzaju hipercholesterolemii zdiagnozowanej u pacjentów.
4. Ocena skuteczności VAL i ROS została przeprowadzona w oparciu o zastępcze punkty końcowe (zmiana BP, stężenia LDL), co jednak znajduje swe uzasadnienie z uwagi na liczne dowody naukowe, w których wykazano, że poprawa ciśnienia tętniczego krwi oraz redukcja stężenia LDL zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń CV. [34] Tym samym wiarygodna ocena w odniesieniu do zdarzeń o wysokiej istotności klinicznej wymagałaby przeprowadzenia badania na bardzo dużej populacji, w długim okresie czasu. Ponadto, ocena surogatów w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych w omawianym problemie zdrowotnym jest spójna z zaleceniami Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) odnoszącymi się do projektowania badań klinicznych w terapii NT oraz hipercholesterolemii. [35, 36]

### Analiza uzupełniająca

1. Większość odnalezionych opracowań wtórnych poza badaniami porównującymi FDC względem SO lub analogicznej terapii wielolekowej uwzględniała również prace oceniające FDC względem placebo, przez co raportowane w nich wyniki metaanaliz należy interpretować z należytą ostrożnością.
2. Wszystkie badania pierwotne odpowiadające kryteriom włączenia do niniejszej analizy klinicznej, uwzględnione w odnalezionych opracowaniach wtórnych stanowiły otwarte próby kliniczne, przez co nie można wykluczyć wpływu braku zaślepienia na ocenę niektórych punktów końcowych.

3. Badania pierwotne porównujące FDC względem SO lub analogicznej terapii wielolekowej, uwzględnione w metaanalizie własnej, stosowały różne definicje adherencji, przez co wynik ogólny kumulacji ilościowej należy interpretować z należytą ostrożnością (Tabela 41). Należy jednak mieć na uwadze, iż wszystkie prace włączone do kumulacji wykazywały znamienne statystycznie korzyść FDC nad grupą kontrolną w odniesieniu do przestrzegania zaleceń lekarskich, stąd interpretację jakościową uzyskanego efektu wskazującą na znamienne korzyść FDC należy uznać za wiarygodną.
4. Wyniki skumulowane podawano dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji, które niekiedy znacznie różniły się pomiędzy sobą (od 3 do mediany 23 mies.).
5. W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. z SE na SD), jak również przeliczeń wartości podawanych w różnych jednostkach (np. mmol/l na mg/dl). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.



## 9. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego, składającego się z dwóch substancji czynnych: walsartanu i rozuwastatyny (VAL/ROS) w terapii NT u dorosłych pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie VAL i ROS, podawanych w sposób rozłączny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia CV (profilaktyka ciężkich zdarzeń CV), lub z współwystępowaniem jednej z poniższych chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),
- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

Populacja docelowa niniejszej analizy została zdefiniowana zgodnie z aktualnym statusem rejestracyjnym preparatu VAL/ROS. [37]

Zgodnie z definicją populacji docelowej jednotabletkowa terapia VAL/ROS wdrażana będzie u pacjentów obecnie skutecznie leczonych terapią skojarzoną z osobnych preparatów zawierających VAL i ROS. Tym samym, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, VAL/ROS będzie opcją alternatywną dla terapii VAL i ROS podawanej w osobnych tabletkach. Oba leki są aktualnie finansowane ze środków publicznych. [3, 38]

Wdrożenie leku VAL/ROS stanowi odpowiedź na zalecenia WHO oraz towarzystw naukowych zajmujących się problematyką chorób CV (np.: ESC, EAS), rekomendujących uproszczenie schematów wielolekowych poprzez redukcję liczby przyjmowanych tabletek, co może prowadzić do zwiększenia skuteczności terapii poprzez poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich. Niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich odnoszących się do farmakoterapii stanowi obecnie istotne ograniczenie w leczeniu zarówno NT, jak i hipercholesterolemi. [39, 40] Przyczyna tego problemu jest wieloczynnikowa i często upatrywana w skomplikowanych schematach terapeutycznych. [38, 41] Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich skutkuje gorszą skutecznością leczenia lub jej brakiem, co w dalszej perspektywie przekłada się na wyższe koszty związane z opieką zdrowotną. [42–44] Wdrożenie jednotabletkowych połączeń dwóch lub większej liczby leków o różnych mechanizmach działania stanowi jeden z głównych elementów strategii zmierzającej do poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych. [3] W celu oceny korzyści terapeutycznych wynikających z zastąpienia wielotabletkowej terapii skojarzonej przez terapię jednotabletkową u pacjentów z wysokim ryzykiem CV, w ramach niniejszego dokumentu przeprowadzono również analizę opartą na dowodach naukowych najwyższej jakości (przeglądy systematyczne z metaanalizą oraz bez metaanalizy) odnoszących się do tego zagadnienia.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz z minimalnymi wymaganiami MZ. [2]

Nie zidentyfikowano dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii medycznej. W ramach analizy klinicznej przedstawiono zatem dowody naukowe dla terapii identycznej pod względem jakościowym, stanowiącej połączenie VAL i ROS stosowanych w osobnych tabletkach względem monoterapii tymi lekami. Takie podejście nie stanowi istotnego ograniczenia w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, gdyż jednotabletkowa formuła nie wpływa na właściwości farmakologiczne obu substancji czynnych leku Valarox, przez co można oczekiwać, iż charakteryzować się będą one tą samą aktywnością, jak w przypadku terapii skojarzonej z wykorzystaniem dwóch odrębnych tabletek. Zgodnie z opinią WHO można przypuszczać natomiast, iż uproszczenie schematu podawania rozuwastatyny i walsartanu w wyniku jednotabletkowej formuły umożliwi poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, a w konsekwencji również poprawę uzyskiwanych efektów terapeutycznych względem terapii zakładającej podawanie obu leków w osobnych tabletkach. Tym samym można uznać, iż niniejsza analiza kliniczna ma charakter konserwatywny, gdyż w praktyce strategia jednotabletkowa pozwoli na uzyskanie co najmniej porównywalnych efektów do terapii wielolekowej. Ponadto porównanie terapii wielolekowej z poszczególnymi interwencjami składowymi jest podejściem rekomendowanym przez WHO w ramach oceny efektywności klinicznej leczenia skojarzonego. [3]

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie (Jang 2015) będące randomizowaną, podwójnie zaślepioną, wielośrodkową próbą kliniczną, przeprowadzoną w układzie 3 grup równoległych. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z VAL i ROS w porównaniu z VAL oraz ROS stosowanych w monoterapii u dorosłych pacjentów z NT i współistniejącą hipercholesterolemią. W badaniu mogli uczestniczyć zarówno chorzy leczeni lekami hipotensyjnymi i/lub hipolipemizującymi, jak i osoby dotychczas nieotrzymujące tego rodzaju terapii. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi VAL i ROS nad monoterapią VAL w odniesieniu do redukcji SBP i DBP oraz nad ROS w odniesieniu do redukcji stężenia LDL. [6, 7] Pomimo, iż parametry, jakimi są redukcja BP czy stężenie LDL, nie odzwierciedlają w sposób bezpośredni klinicznie znamiennej poprawy stanu zdrowia pacjentów, to w praktyce klinicznej wykorzystywane są w sposób rutynowy do oceny stopnia nasilenia choroby oraz oceny efektów leczenia. Za zasadnością wykorzystania surogatów odnoszących się do redukcji BP oraz redukcji stężenia LDL zarówno w obszarze badań klinicznych, jak i w rutynowej praktyce klinicznej, przemawia dobrze udokumentowana zależność pomiędzy tymi parametrami a ryzykiem powikłań i zdarzeń o wysokim znaczeniu klinicznym, w tym zgonu, oraz zdarzeń CV takich jak zawał serca oraz udar mózgu. [45–49] Ponadto ocena surogatów w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych w omawianym problemie zdrowotnym jest spójna z zaleceniami Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) odnoszącymi się do projektowania badań klinicznych w terapii NT oraz hipercholesterolemii. [35, 36]

Wyniki badania Jang 2015 wskazują, że połączenie VAL i ROS w porównaniu z VAL czy ROS podawanymi w monoterapii może pozwolić na osiągnięcie większych korzyści klinicznych u pacjentów z współistniejącymi NT i hipercholesterolemią, w szczególności w odniesieniu do redukcji BP. Terapia skojarzona z VAL i ROS w porównaniu z monoterapią lekiem hipotensyjnym przyczynia się do istotnej

statystycznie większej poprawy DBP (LSM = -3,90 mm Hg,  $p = 0,02$ ) i co najmniej porównywalnych efektów w odniesieniu do redukcji SBP (LSM = -2,4 mm Hg;  $p = 0,42$ ) oraz prawdopodobieństwa osiągnięcia docelowych wartości BP (51% vs 35%; RB = 1,46 [0,87; 2,45]). W odniesieniu do obniżenia stężenia lipidów terapia skojarzona z VAL i ROS pozwala na uzyskanie co najmniej porównywalnych efektów terapeutycznych w stosunku do monoterapii lekiem hipolipemizującym. Terapia skojarzona z VAL i ROS jest dobrze tolerowana, a jej profil bezpieczeństwa jest zbliżony do znanego profilu VAL oraz ROS stosowanych w osobnych preparatach. [6, 7]

W ramach analizy uzupełniającej zidentyfikowano 6 opracowań wtórnych, z których 5 stanowiły przeglądy systematyczne (Banerjee 2016, Rash 2016, Santo 2016, Bahiru 2017, Charan 2013), zaś 1 badanie (Webster 2016) stanowiło kumulację ilościową wyników 3 badań RCT przeprowadzonych według tego samego protokołu. [9–11, 13, 14, 50] W ramach 3 prac (Banerjee 2016, Rash 2016, Santo 2016) oceniano różne interwencje mogące przyczynić się do poprawy stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich. Dwa pozostałe przeglądy (Bahiru 2017, Charan 2013), ukierunkowane były na ocenę jednotabletkowej terapii wielolekowej (FDC), uwzględniono w nich badania porównujące FDC ze standardową opieką lekarską (SO), jak również z placebo, czy monoterapią lub terapią złożoną ale nie obejmującą wszystkich leków wchodzących w skład FDC. W ramach opracowania Webster 2016 przeprowadzono kumulację ilościową wyników trzech badań o identycznych założeniach metodologicznych porównujących FDC z SO lub terapią złożoną obejmującą wszystkie leki wchodzące w skład FDC. Założenia metaanalizy Webster 2016 były więc zbieżne z zapytaniem klinicznym (PICO) zdefiniowanym dla analizy uzupełniającej, jednak uwzględnione w niej prace pierwotne włączone zostały *a priori* bez wcześniejszego przeprowadzenia przeszukania systematycznego. Mając na uwadze ograniczenia odnalezionych opracowań wtórnych, spośród których wymienić należy szerszy kontekst kliniczny w porównaniu z kryteriami włączenia do analizy (Banerjee 2016, Rash 2016, Santo 2016, Bahiru 2017, Charan 2013) oraz brak identyfikacji badań pierwotnych w oparciu o przeszukanie systematyczne (Webster 2016), w ramach analizy uzupełniającej przeprowadzono szczegółową ocenę wszystkich badań pierwotnych zidentyfikowanych na podstawie włączonych opracowań wtórnych, których założenia metodologiczne były zbieżne z predefiniowanym zapytaniem klinicznym w odniesieniu do populacji, interwencji oraz ocenianych efektów (UMPIRE, IMPACT, Kanyini GAP, FOCUS, Soliman 2011, CRUCIAL). [15–23]

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, iż jednotabletkowe połączenie substancji aktywnych o działaniu hipotensyjnym i hipolipemizującym może przynosić korzyść w postaci poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych, a w konsekwencji również przyczyniać się do lepszej kontroli nadciśnienia tętniczego oraz stężenia LDL u pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń CV. Wyniki metaanalizy własnej wykazały, że w ramieniu FDC odsetek osób przestrzegających zaleceń lekarskich był znamienne statystycznie wyższy w porównaniu z SO (75,1% vs 54,8%; RR = 1,39 [1,27; 1,52]). Wyniki badań eksperymentalnych dotyczące korzyści wynikających z jednotabletkowego połączenia substancji o działaniu hipotensyjnym i hipolipemizującym są spójne z obserwacjami pochodzącymi z rzeczywistej praktyki klinicznej. W pracy Simons 2011, na podstawie obserwacji 10 350 pacjentów z współistniejącymi NT i dyslipidemią, oceniano wpływ terapii dwulekowej

(połączenie amlodypiny i atorwastatyny) stosowanej w postaci jednej tabletki w porównaniu ze stosowaniem dwóch osobnych tabletek na wytrwałość (*persistence*) terapeutyczną. W badaniu tym po roku obserwacji wśród osób leczonych FDC stwierdzono wyższy odsetek pacjentów kontynuujących terapię zgodnie z zaleceniami w stosunku do pacjentów leczonych dwiema osobnymi tabletkami (59% vs 33%). [51] Podobną zależność obserwowano w retrospektywnym badaniu Chapman 2010, obejmującym ponad 19 447 pacjentów z NT, w którym prawdopodobieństwo adherencji po 6 miesiącach leczenia wynosiło 56,5% wśród pacjentów stosujących FDC (amlodypinę i atorwastatynę) oraz 21,4% u chorych przyjmujących terapię w postaci dwóch tabletek ( $p < 0,001$ ). [52]

Korzystny wpływ FDC na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych może poprawiać kontrolę czynników ryzyka CV. Wyniki metaanalizy własnej badań RCT zidentyfikowanych w odnalezionych opracowaniach wtórnych prowadzonych w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD wykazały istotną statystycznie redukcję zarówno SBP (WMD = -2,01 mm Hg [-3,06; -0,96]), jak i DBP (WMD = -1,30 mm Hg [-2,43; -0,17]) u pacjentów leczonych FDC w stosunku do chorych otrzymujących SO. Również ogólny stan zdrowia mierzony za pomocą skali VAS został istotnie lepiej oceniony przez pacjentów przyjmujących terapię FDC w stosunku do chorych poddanych standardowej opiece medycznej. Połączenie jednotabletkowe zawierające leki hipotensyjne i hipolipemizujące jest dobrze tolerowane przez pacjentów, a profil bezpieczeństwa takiej interwencji jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa terapii konwencjonalnej. Jak wskazuje badanie CRUCIAL jednoczesne wprowadzenie nowej terapii FDC zamiast standardowego postępowania terapeutycznego może przyczynić się do zwiększenia częstości występowania AE, jednak jest to zjawisko przemijające. Należy przy tym pamiętać, że przedmiotowa interwencja stosowana powinna być jednak u pacjentów dotychczas skutecznie leczonych terapią skojarzoną z osobnych preparatów, stąd w docelowej populacji zjawisko to nie powinno być obserwowane.

Podsumowując, terapia skojarzona z VAL/ROS stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u pacjentów z NT i wysokim ryzykiem CV lub ze współistniejącą hipercholesterolemią. Terapia skojarzona VAL i ROS posiada udowodnioną skuteczność w kontroli NT oraz redukcji stężenia LDL. Ponadto dostępne dowody naukowe w sposób pośredni wskazują, iż jednotabletkowe połączenie substancji czynnych o działaniu hipotensyjnym oraz hipolipemizującym może przyczynić się do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich u pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń CV w stosunku do przyjmowania tych samych leków w postaci odrębnych tabletek, a w konsekwencji także do poprawy kontroli niektórych czynników ryzyka zdarzeń CV oraz poprawy jakości życia chorych.

## 10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 30

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	2.3.2	22
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. opis problemu zdrowotnego	Przedstawiony w ramach APD [34]	
2. opis technologii opcjonalnych	Przedstawiony w ramach APD [34]	
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych	2.3.3 A.1	23 77
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2	18
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	6	60
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	2.2 A.2	18 80
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2 A.2	18 80
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	2.2.1 2.2.2	18 20
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3	26
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	A.1	77
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3	26
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2 A.2	29 80
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	4, A.4, A.5	40, 97, 103
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	5	57
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nd	nd

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. (2002) Secondary prevention of noncommunicable diseases in low- and middle-income countries through community-based & health service intervention. WHO.
4. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration Dostęp: <http://handbook.cochrane.org/>.
5. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. (2009) AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 62(10):1013–1020.
6. Jang J-Y, Lee S-H, Kim BS, Seo HS, Kim W-S, Ahn Y, Lee N-H, Koh KK, Kang T-S, Jo S-H, Hong B-K, Bae J-H, Yang H-M, Cha KS, Kim BS, i in. (2015) Additive Beneficial Effects of Valsartan Combined with Rosuvastatin in the Treatment of Hypercholesterolemic Hypertensive Patients. *Korean Circ J* 45(3):225–233.
7. Jang J-Y, Lee S-H, Kim BS, Seo HS, Kim W-S, Ahn Y, Lee N-H, Koh KK, Kang T-S, Jo S-H, Hong B-K, Bae J-H, Yang H-M, Cha KS, Kim BS, i in. (2015) Erratum to: Additive Beneficial Effects of Valsartan Combined with Rosuvastatin in the Treatment of Hypercholesterolemic Hypertensive Patients. *Korean Circ J* 45(4):349.
8. clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Valsartan 160mg and Rosuvastatin 20mg in Patients With Hypertension and Hyperlipidemia. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01918332?term=nct01918332&rank=1>.
9. Banerjee A, Khandelwal S, Nambiar L, Saxena M, Peck V, Moniruzzaman M, Neto JRF, Quinto KC, Smyth A, Leong D, Werba JP. (2016) Health system barriers and facilitators to medication adherence for the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Open Heart* 3(2):e000438.
10. Rash JA, Campbell DJT, Tonelli M, Campbell TS. (2016) A systematic review of interventions to improve adherence to statin medication: What do we know about what works? *Prev Med* 90:155–169.
11. Santo K, Kirkendall S, Laba T-L, Thakkar J, Webster R, Chalmers J, Chow CK, Redfern J. (2016) Interventions to improve medication adherence in coronary disease patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 23(10):1065–1076.
12. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, Ebrahim S, Huffman MD. (2017) Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD009868.
13. Charan J, Goyal JP, Saxena D. (2013) Effect of Polypill on cardiovascular parameters: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Dis Res* 4(2):92–97.
14. Webster R, Patel A, Selak V, Billot L, Bots ML, Brown A, Bullen C, Cass A, Crengle S, Raina Elley C, Grobbee DE, Neal B, Peiris D, Poulter N, Prabhakaran D, i in. (2016) Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int. J. Cardiol.* 205:147–156.
15. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, Grobbee DE, Bots ML, Reddy KS, Cidambi R, Bompont S, Billot L, Rodgers A, UMPIRE Collaborative Group. (2013) Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 310(9):918–929.
16. Selak V, Elley CR, Bullen C, Crengle S, Wadham A, Rafter N, Parag V, Harwood M, Doughty RN, Arroll B, Milne RJ, Bramley D, Bryant L, Jackson R, Rodgers A. (2014) Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 348:g3318.
17. Patel A, Cass A, Peiris D, Usherwood T, Brown A, Jan S, Neal B, Hillis GS, Rafter N, Tonkin A, Webster R, Billot L, Bompont S, Burch C, Burke H, i in. (2015) A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol* 22(7):920–930.
18. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, Guzmán L, Linares JC, García F, D'Aniello F, Arnáiz JA, Varea S, Martínez F, Lorenzatti A, Imaz I, i in. (2014) A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64(20):2071–2082.

19. Soliman EZ, Mendis S, Dissanayake WP, Somasundaram NP, Gunaratne PS, Jayasingne IK, Furberg CD. (2011) A Polypill for primary prevention of cardiovascular disease: a feasibility study of the World Health Organization. *Trials* 12:3.
20. Raport NCT00567307; badanie Soliman 2011. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00567307?sect=X4370156#othr>.
21. Zamorano J, Erdine S, Lopez AP, Kim J-H, Al Khadra A, Westergaard M, Sutradhar S, Yunis C, CRUCIAL Investigators. (2010) Design and rationale of a real-life study to compare treatment strategies for cardiovascular risk factors: the CRUCIAL study. *Postgrad Med* 122(2):7–15.
22. Zamorano J, Erdine S, Pavia A, Kim J-H, Al-Khadra A, Westergaard M, Sutradhar S, Yunis C, CRUCIAL Investigators. (2011) Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial. *Curr Med Res Opin* 27(4):821–833.
23. Raport NCT00407537. Badanie CRUCIAL. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00407537>.
24. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, Kjeldsen S, Lüscher T, Mallion JM, Mancia G, Poulter N, Rahn KH, Rodicio JL, Ruilope LM, van Zwieten P, i in. (2003) Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J. Hypertens.* 21(10):1779–1786.
25. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285(19):2486–2497.
26. URPL. (2013) Alert bezpieczeństwa dotyczący stosowania rozuwastatyny wydany przez URPL. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/wa%C5%BCna-informacja-dotycz%C4%85ca-bezpiecze%C5%84stwa-stosowania-produktu-leczniczego-actarosin-rozuwastatyna>.
27. EMA. (2010) Alert bezpieczeństwa dotyczący stosowania rozuwastatyny wydany przez EMA. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/05/WC500091398.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/05/WC500091398.pdf).
28. EMA. (2011) Alert bezpieczeństwa dotyczący stosowania rozuwastatyny wydany przez EMA. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf).
29. FDA. (2016) Alert bezpieczeństwa dotyczący stosowania rozuwastatyny wydany przez FDA. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm200635.htm>.
30. MHRA. (2009) Alert bezpieczeństwa dotyczący stosowania statyn wydany przez MHRA. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/statins-updated-adverse-reaction-information-in-patient-leaflets>.
31. MHRA. (2014) Alert bezpieczeństwa dotyczący stosowania leków różnych klas działających na system RAA wydany przez MHRA. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/combination-use-of-medicines-from-different-classes-of-renin-angiotensin-system-blocking-agents-risk-of-hyperkalaemia-hypotension-and-impaired-renal-function-new-warnings>.
32. FDA. Alert bezpieczeństwa dotyczący walsartanu wydany przez FDA. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm314894.htm>.
33. (2013) Zmiany w ulotce walsartanu (Diovan) dotyczące bezpieczeństwa publikowane przez FDA. FDA.
34. Łukomska E, Barchańska M, Wojciechowski P. (2017) Analiza Problemu Decyzyjnego. Walsartan / Rozuwastatyna (Valarox) w terapii dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub z współistniejącą hipercholesterolemią. HTA Consulting, Krakow.
35. (2016) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA/CHMP/748108/2013, Rev. 3. EMA.
36. (2016) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. EMA/CHMP/29947/2013/Rev. 4. EMA.
37. (2016) Chpl Valarox (walsartan + rozuwastatyna). Dostęp: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36405>.
38. ESC. (2016) Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. Dostęp: [http://www.ptkardio.pl/Wytyczne\\_ESC\\_dotyczace\\_prewencji\\_chorob\\_ukladu\\_sercowo\\_naczyniowego\\_w\\_praktyce\\_klinicznej\\_w\\_2016\\_roku-2659](http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_ESC_dotyczace_prewencji_chorob_ukladu_sercowo_naczyniowego_w_praktyce_klinicznej_w_2016_roku-2659).
39. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, Falasca P, Novi MV, Baio G, Buda S, Volpe M. (2002) Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens* 16(6):439–444.
40. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. (2002) Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 288(4):455–461.
41. ESC/EAS. (2016) Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016. Dostęp: [http://www.ptkardio.pl/Wytyczne\\_ESC\\_EAS\\_dotyczace\\_leczenia\\_zaburzen\\_lipidowych\\_w\\_2016\\_roku-2688](http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_ESC_EAS_dotyczace_leczenia_zaburzen_lipidowych_w_2016_roku-2688).
42. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancia G. (2010) Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther* 32(2):300–310.

43. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. (2002) Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 88(3):229–233.
44. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. (2005) Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 43(6):521–530.
45. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. (2016) Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J. Hypertens.* 34(4):613–622.
46. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. (2016) Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 387(10022):957–967.
47. Hirakawa Y, Arima H, Rodgers A, Woodward M, Chalmers J. (2017) Cumulative in-trial and post-trial effects of blood pressure and lipid lowering: systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.*
48. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. (2016) Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(10):829–839.
49. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A, Marchioli R. (2010) Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(3):198–211.
50. de Cates AN, Farr MRB, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S, Huffman MD. (2014) Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD009868.
51. Simons LA, Ortiz M, Calcino G. (2011) Persistence with a single pill versus two pills of amlodipine and atorvastatin: the Australian experience, 2006-2010. *Med. J. Aust.* 195(3):134–137.
52. Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS. (2010) Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. *BMC Cardiovasc Disord* 10:29.
53. Goldsmith KA, Dyer MT, Schofield PM, Buxton MJ, Sharples LD. (2009) Relationship between the EQ-5D index and measures of clinical outcomes in selected studies of cardiovascular interventions. *Health Qual Life Outcomes* 7:96.
54. Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ. (2010) A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes* 8:13.
55. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. (2008) Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 10(5):348–354.



## 12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej (schemat PICO) – analiza podstawowa.....	16
Tabela 2.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej (schemat PICO) – analiza uzupełniająca.....	17
Tabela 3.	Publikacje włączone do analizy klinicznej.....	26
Tabela 4.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Jang 2015.....	31
Tabela 5.	Odnalezione opracowania wtórne dotyczące stosowania FDC (zawierających lek hipotensyjny i statynę) w populacji wysokiego ryzyka CV.....	34
Tabela 6.	Ryzyko błędu systematycznego dla badań oceniających terapię FDC.....	36
Tabela 7.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniach dla terapii FDC.....	38
Tabela 8.	Zmiana BP w 8. tygodniu terapii dla porównania VAL+ROS vs VAL oraz VAL+ROS vs ROS.....	40
Tabela 9.	Procentowa zmiana stężenia LDL w 8. tygodniu terapii dla porównania VAL+ROS vs VAL oraz VAL+ROS vs ROS.....	41
Tabela 10.	Zmiana ciśnienia tętna w 8. tygodniu terapii dla porównania VAL+ROS vs VAL oraz VAL+ROS vs ROS.....	41
Tabela 11.	Odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości ciśnienie krwi dla porównania VAL+ROS vs VAL.....	42
Tabela 12.	Odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości stężenie LDL dla porównania VAL+ROS vs ROS.....	42
Tabela 13.	Profil bezpieczeństwa dla porównania VAL+ROS vs VAL oraz VAL+ROS vs ROS.....	43
Tabela 14.	Wyniki opracowań wtórnych dotyczące adherencji u pacjentów stosujących FDC w porównaniu z SO lub wielolekową terapią złożoną o identycznym składzie jakościowym z FDC.....	43
Tabela 15.	Wyniki opracowań wtórnych dotyczące zmiany SBP i DBP.....	44
Tabela 16.	Wyniki opracowań wtórnych dotyczące zmiany stężenia LDL.....	45
Tabela 17.	Wyniki opracowań wtórnych dotyczące częstości zdarzeń CV.....	45
Tabela 18.	Wyniki opracowań wtórnych dotyczące jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D.....	45
Tabela 19.	Wyniki opracowań wtórnych dotyczące częstości występowania zgonów.....	46
Tabela 20.	Wyniki opracowań wtórnych dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych.....	46
Tabela 21.	Adherencja oceniana na koniec badania dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD.....	47
Tabela 22.	Zmiana SBP [mm Hg] dla porównania FDC vs SO oceniana na koniec badania w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD lub nadciśnieniem i dyslipidemią.....	49
Tabela 23.	Zmiana DBP [mm Hg] dla porównania FDC vs SO oceniana na koniec badania.....	50
Tabela 24.	Zmiana stężenia LDL [mmol/l] dla porównania FDC vs SO oceniana na koniec badania w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD lub nadciśnieniem i dyslipidemią.....	51
Tabela 25.	Zdarzenia CV dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną.....	52
Tabela 26.	Wyniki dotyczące jakości życia dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD.....	53
Tabela 27.	Bezpieczeństwo dla porównania FDC vs SO.....	54
Tabela 28.	Bezpieczeństwo dla porównania FDC vs SO.....	56
Tabela 29.	Informacje dotyczące bezpieczeństwie ROS oraz VAL ze stron urzędów i agencji ds. leków.....	57
Tabela 30.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	69
Tabela 31.	Wyniki przeszukania w bazie Pubmed.....	77
Tabela 32.	Wyniki przeszukania w bazie Cochrane.....	77
Tabela 33.	Wyniki przeszukania w bazie Embase.....	77

Tabela 34. Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	78
Tabela 35. Wyniki przeszukania w bazie Pubmed (analiza dodatkowa) .....	78
Tabela 36. Wyniki przeszukania w bazie Cochrane (analiza dodatkowa) .....	79
Tabela 37. Wyniki przeszukania w bazie Embase (analiza dodatkowa).....	79
Tabela 38. Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	79
Tabela 39. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Jang 2015 na podstawie Cochrane Handbook.....	94
Tabela 40. Ocena ryzyka (R) błędu systematycznego badań RCT dla FDC na podstawie Cochrane Handbook.....	95
Tabela 41. Definicje adherencji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy .....	97
Tabela 42. Adherencja oceniana po 12 miesiącach terapii dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD (analiza wrażliwości).....	97
Tabela 43. Zmiana SBP [mm Hg] dla porównania FDC vs SO oceniana po 12 miesiącach terapii (analiza wrażliwości) .....	98
Tabela 44. Zmiana stężenia LDL [mmol/l] dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD oceniana po 12 miesiącach terapii (analiza wrażliwości).....	99
Tabela 45. Jakość życia dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD .....	99
Tabela 46. Przyczyny wykluczeń (analiza podstawowa).....	103
Tabela 47. Przyczyny wykluczeń (analiza dodatkowa).....	104
Tabela 48. Badania w toku dla ocenianej technologii medycznej VAL/ROS .....	107
Tabela 49. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	107
Tabela 50. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	107
Tabela 51. Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook.....	108
Tabela 52. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR) – tłumaczenie własne.....	110
Tabela 53. Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy.....	112

## 13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Adherencja oceniana na koniec badania dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD.....	48
Wykres 2.	Zmiana SBP [mm Hg] dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD oceniana na koniec badania .....	49
Wykres 3.	Zmiana DBP [mm Hg] dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD oceniana na koniec badania .....	50
Wykres 4.	Zmiana stężenia LDL [mmol/l] dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD oceniana na koniec badania .....	51
Wykres 5.	Zdarzenia CV ogółem dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CV.....	52
Wykres 6.	Ocena stanu zdrowia (VAS) dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD .....	53
Wykres 7.	Zgony ogółem dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD .....	54
Wykres 8.	Zgony z przyczyn CV dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD .....	55
Wykres 9.	SAE dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD .....	56
Wykres 10.	Adherencja oceniana po 12 miesiącach terapii dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD (analiza wrażliwości).....	98
Wykres 11.	Zmiana SBP [mm Hg] dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD oceniana po 12 miesiącach terapii (analiza wrażliwości) .....	98
Wykres 12.	Zmiana stężenia LDL [mmol/l] dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD oceniana po 12 miesiącach terapii (analiza wrażliwości).....	99
Wykres 13.	Ocena zdolności do poruszania się (EQ-5D) dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD [pkt].....	101
Wykres 14.	Ocena zdolności do samoopieki (EQ-5D) dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD [pkt].....	101
Wykres 15.	Ocena zdolności do wykonywania codziennych czynności (EQ-5D) dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD [pkt] .....	101
Wykres 16.	Ocena odczuwania bólu/dyskomfortu (EQ-5D) dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD [pkt].....	102
Wykres 17.	Ocena odczuwania niepokoju/przygnębienia (EQ-5D) dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD [pkt].....	102

## 14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – analiza podstawowa .....	27
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – analiza uzupełniająca .....	29

## ANEKS A

### A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

#### A.1.1. Analiza podstawowa

Tabela 31.  
Wyniki przeszukania w bazie Pubmed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	"Valsartan"[Mesh] OR Valsartan or Diovan or Kalpress or Tareg or Nisis or Provas or Vals or 'CGP 48933' or '48933, CGP' or Miten	3288
#2	"Rosuvastatin Calcium"[Mesh] OR Rosuvastatin or Crestor or ZD4522 or 'ZD 4522'	3139
#3	<b>#1 AND #2</b>	<b>34</b>
<b>Data przeszukania: 17 listopada 2017</b>		

Tabela 32.  
Wyniki przeszukania w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Valsartan] explode all trees OR Valsartan or Diovan or Kalpress or Tareg or Nisis or Provas or Vals or "CGP 48933" or "48933, CGP" or Miten	1599
#2	MeSH descriptor: [Rosuvastatin Calcium] explode all trees OR Rosuvastatin or Crestor or ZD4522 or 'ZD 4522'	1587
#3	<b>#1 and #2</b>	<b>17</b>
<b>Data przeszukania: 17 listopada 2017</b>		

Tabela 33.  
Wyniki przeszukania w bazie Embase

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	'valsartan'/exp OR 'diovan'/exp OR 'kalpress'/exp OR 'tareg'/exp OR 'nisis'/exp OR 'provas'/exp OR vals OR 'cgp 48933'/exp OR '48933, cgp' OR 'miten'/exp AND [embase]/lim	11 597
#2	'rosuvastatin'/exp OR 'crestor'/exp OR 'zd4522'/exp OR 'zd 4522'/exp AND [embase]/lim	11 945
#3	<b>#1 AND #2</b>	<b>332</b>
<b>Data przeszukania: 17 listopada 2017</b>		

**Tabela 34.**  
Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
<b>Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)</b>	
ClinicalTrials.gov	Valsartan and rosuvastatin   Studies With Results: 1*
clinicaltrialsregister.eu	Valsartan and rosuvastatin   Studies With Results: 0
Krka, d.d., Novo mesto	For professional public/prescription-pharmaceuticals/cardiovascular-diseases: 7
FDA	Valsartan and rosuvastatin: 141
EMA	Valsartan and rosuvastatin: 235
<b>Towarzystwa naukowe</b>	
European Society of Cardiology (ESC)	Valsartan and rosuvastatin: 60
European Society of Hypertension (ESH)	Valsartan and rosuvastatin: 0
American Heart Association (AHA)	Valsartan and rosuvastatin: 1
<b>Opracowania wtórne</b>	
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	Valsartan and rosuvastatin IN DARE, HTA: 0
<b>Data przeszukania: 17 listopada 2017</b>	

\* – włączono do niniejszej analizy

### A.1.2. Analiza uzupełniająca

**Tabela 35.**  
Wyniki przeszukania w bazie Pubmed (analiza dodatkowa)

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	"Drug Combinations" [Mesh] OR fixed-dose OR "fixed dose tablets" OR fixed w1 dose OR polypill OR polypills	86 900
#2	"Hypertension"[Mesh] OR hypertension OR ((High OR Intensive) AND (Blood Pressure OR Blood-Pressure OR Blood Pressures)) OR hypertensive	585 277
#3	"Hypercholesterolemia"[Mesh] OR Hypercholesterolemia OR Hypercholesterolemias OR Hypercholesteremia OR Hypercholesteremias OR ((High OR Elevated) AND ("Cholesterol Level" OR "Cholesterol Levels" OR Cholesterol OR Cholesterols))	129 582
#4	"Dyslipidemias"[Mesh] OR Dyslipidemia OR Dyslipidemias OR Dyslipoproteinemias OR Dyslipoproteinemia OR Hyperlipidemia OR Hyperlipidemias OR Hyperlipemia OR Hyperlipemias OR Lipidemia OR Lipidemias OR Lipemia OR Lipemias	101 514
#5	"Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR (Cardiovascular and (Disease OR Diseases or event or events or risk))	2 385 453
#6	((Cochrane[tiab] or ovid[tiab] or medline[tiab] or embase[tiab] or dare[tiab] or PUBMED[tiab] or "meta-analysis" or metaanalysis or "systematic review" or "meta analysis" or (systematic and (review* or overview*))))	421 306
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5	2 695 738
#8	#1 AND #6 AND #7	372
<b>Data przeszukania: 17 listopada 2017</b>		

**Tabela 36.**  
**Wyniki przeszukania w bazie Cochrane (analiza dodatkowa)**

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	(fixed-dose or 'fixed dose tablets' or fixed next dose or polypill or polypills):ti,ab	3 797
#2	(dyslipidemia or dyslipidemias or dyslipoproteinemia or dyslipoproteinemias or hyperlipidemia or hyperlipidemias or hyperlipemia or hyperlipemias or hypercholesterolemia or hypercholesterolemias or hypercholesteremia or hypercholesteremias or (high or elevated and (cholesterol or cholesterols) and (level or levels or concentration or content)))	185 960
#3	hypertension or (high or intensive or elevated and ('blood pressure' or 'blood pressures')) or hypertensive	144 827
#4	(Cardiovascular and (Diseases or event or events or risk))	39 613
#5	<b>(#2 or #3) or #4</b>	266 844
#6	cochrane:ab or ovid:ab or medline:ab or embase:ab or dare:ab or PUBMED:ab or 'meta-analysis' or metaanalysis or 'systematic review' or 'meta analysis' or (systematic and (review* or overview*))	68 642
#7	<b>#5 and #1 and #6</b>	<b>90</b>
<b>Data przeszukania: 17 listopada 2017</b>		

**Tabela 37.**  
**Wyniki przeszukania w bazie Embase (analiza dodatkowa)**

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	'drug combinations'/exp OR 'fixed dose' OR 'fixed dose tablets' OR fixed NEXT/1 dose OR 'polypill'/exp OR polypill OR polypills AND [embase]/lim	38 990
#2	'hypertension'/exp OR (high OR intensive OR elevated AND ('blood pressure' OR 'blood pressures')) OR hypertensive AND [embase]/lim	673 135
#3	'hypercholesterolemia'/exp OR hypercholesterolemias OR 'hypercholesteremia'/exp OR hypercholesteremias OR (high OR elevated AND ('cholesterol level' OR 'cholesterol levels' OR 'cholesterol'/exp OR cholesterols)) AND [embase]/lim	186 451
#4	'dyslipidemia'/exp OR dyslipidemias OR 'dyslipoproteinemia'/exp OR dyslipoproteinemias OR 'hyperlipidemia'/exp OR hyperlipidemias OR 'hyperlipemia'/exp OR hyperlipemias AND [embase]/lim	167 150
#5	'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular diseases'/exp OR 'cardiovascular risk'/exp OR (cardiovascular AND (diseases OR event OR events OR risk)) AND [embase]/lim	3 194 007
#6	'meta-analysis' OR metaanalysis OR 'systematic review' OR meta AND analy*/ta OR meta AND analy*:ab OR metaanaly*/ta OR metaanaly*:ab OR 'meta analysis' OR (systematic AND (review* OR overview*)) OR cochrane:ab OR ovid:ab OR medline:ab OR embase:ab OR dare:ab OR pubmed:ab AND [embase]/lim	371 708
#7	<b>#2 OR #3 OR #4 OR #5</b>	3 333 253
#8	<b>#1 AND #6 AND #7</b>	<b>668</b>
<b>Data przeszukania: 17 listopada 2017</b>		

**Tabela 38.**  
**Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej**

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
<b>Towarzystwa naukowe</b>	
European Society of Cardiology (ESC)	Polypill: 120
	Fixed-dose combination: 249
European Society of Hypertension (ESH)	Polypill: 3

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania
	Fixed-dose combination: 8
American Heart Association (AHA)	Polypill: 3 Fixed-dose combination: 2
<b>Opracowania wtórne</b>	
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	Polypill IN DARE, HTA: 2 Fixed-dose combination IN DARE, HTA: 24
<b>Data przeszukania: 17 listopada 2017</b>	

\* – włączono do niniejszej analizy

## A.2. Charakterystyka badań pierwotnych

### A.2.1. Analiza podstawowa

Jang 2015 [6–8]			
<b>Randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy 3 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej z VAL i ROS w porównaniu z monoterapią VAL i ROS u pacjentów z hipercholesterolemią i NT.</b>			
Kryteria włączenia*		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek 20–80 lat	2. Uprzednie leczenie lekami hipotensyjnymi lub brak wcześniejszego leczenia	3. DBP $\geq$ 90 mm Hg lub DBP $\geq$ 80 mm Hg w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka <sup>b</sup>	4. Uprzednie leczenie lekami hipolipemizującymi lub brak wcześniejszego leczenia
5. LDL $\geq$ 100 mg/dl u pacjentów z CAD lub ryzykiem porównywalnym z CAD	6. LDL $\geq$ 130 mg/dl u pacjentów z $\geq$ 2 czynnikami ryzyka CV i 10-letnim ryzykiem zdarzenia CV wynoszącym 10–20%	7. LDL $\geq$ 160 mg/dl u pacjentów z $\leq$ 1 czynnikiem ryzyka CV lub $\geq$ 2 czynnikami ryzyka i 10-letnim ryzykiem zdarzenia CV wynoszącym $<$ 10%	1. SBP $\geq$ 180 mm Hg lub DBP $\geq$ 110 mm Hg (u pacjentów wysokiego ryzyka – SBP $\geq$ 160 mm Hg / DBP $\geq$ 100 mm Hg)
			2. LDL $\geq$ 250 mg/dl lub TG $\geq$ 400 mg/dl w momencie skringingu lub randomizacji (tydzień 0)
			3. Objawowe niedociśnienie ortostatyczne w momencie skringingu (zmniejszenie SBP $\geq$ 20 mm Hg lub DBP $\geq$ 10 mm Hg)
			4. Ostry zespół wieńcowy, przeszłorna interwencja wieńcowa / wszczęcie bypassów, ciężka niewydolność serca (NYHA III / IV), ciężka choroba zastawek, istotna klinicznie arytmia, udar mózgu / przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 mies.
			5. Ciężka otyłość (BMI $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> )
			6. Niekontrolowana cukrzyca (HbA1c $\geq$ 9,0%)
			7. Dysfunkcja tarczycy (TSH $\geq$ 1,5 x ULN)
			8. Klirens kreatyniny $<$ 30 ml/min / stężenie kreatyniny w surowicy $\geq$ 2 mg/dl / ALT lub AST $\geq$ 2 xULN / potas $<$ 3,5 mEq/l lub $>$ 5,5 mEq/l / kinaza kreatynowa $>$ 2 x ULN
<b>Oceniane punkty końcowe</b>			
<b>I-rzędowy punkt końcowy:</b>			
Dla porównania VAL+ROS vs VAL:			
• Zmiana sitDBP i sitSBP w 8 tygodniu terapii			
Dla porównania VAL+ROS vs ROS:			
• Procentowa zmiana poziomu LDL w 8 tygodniu terapii			
<b>Pozostałe punkty końcowe:</b>			
• zmiana ciśnienia tętna			
• odsetek pacjentów osiagających w 4 i 8 tygodniu terapii docelowe BP zgodne z wytycznymi ESH/ESC (2003)			
• odsetek pacjentów osiagających w 4 i 8 tygodniu terapii docelowe stężenie LDL zgodne z wytycznymi NCEP-ATP III (2004)			
• AE / SAE (z zastosowaniem terminologii MedDRA, wersja 15.1)			
<b>Charakterystyka populacji</b>			
Interwencja	VAL+ROS	VAL	ROS
Liczba pacjentów	43	41	39
Wiek w latach, średnia (SD)	61,3 (8,5)	62,6 (8,2)	60,2 (11,1)



<b>Jang 2015 [6–8]</b>			
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	63	66	80
<b>Przebyte/ współistniejące choroby [%]:</b>	Cukrzyca [%]	12	17
	Nadciśnienie [%]	86	95
	Hiperlipidemia [%]	84	81
	Choroba wieńcowa [%]	5	0
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>], średnia (SD)</b>	25,2 (2,4)	25,5 (3,4)	25,5 (3,1)
<b>DBP [mm Hg], średnia (SD)</b>	94 (6)	93 (5)	94 (6)
<b>SBP [mm Hg], średnia (SD)</b>	147 (11)	153 (11)	150 (12)
<b>Ciśnienie tętna [mm Hg], średnia (SD)</b>	53,5 (11,3)	60 (11,8)	56,4 (11)
<b>Profil lipidowy [mg/dl], średnia (SD)</b>	TC	239 (36)	230 (35)
	TG	186 (76)	155 (64)
	HDL	48 (9)	49 (10)
	LDL	156 (30)	154 (29)
<b>Schemat badania</b>			
<p>Wszystkim pacjentom, którzy przeszli badania skriningowe, odstawiono dotychczasowo otrzymywane leki hipotensyjne lub hipolipemizujące, następnie poddano ich 6-tygodniowemu programowi zmiany stylu życia (TLC). Po zakończonym TLC, pacjenci spełniający kryteria włączenia, byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do następujących ramion:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. VAL+ROS (VAL 160 mg + ROS 20 mg) przez 8 tygodni</li> <li>2. VAL (VAL 160 mg + PLC) przez 8 tygodni</li> <li>3. ROS (ROS 20 mg + PLC) przez 8 tygodni</li> </ol> <p>Skuteczność oraz bezpieczeństwo oceniano podczas wizyt kontrolnych w 4 i 8 tygodniu badania.</p>			
<b>Dawkowanie</b>	<b>VAL 160 mg + ROS 20 mg Q.D.</b>	<b>VAL 160 mg Q.D.</b>	<b>ROS 20 mg Q.D.</b>
<b>Okres leczenia</b>	8 tygodni		
<b>Okres obserwacji</b>	8 tygodni		
<b>Metodyka</b>			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	Badanie eksperymentalne IIA		
<b>Metoda randomizacji</b>	Prawidłowa; tabela randomizacyjna		
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne, maskowanie ( <i>double dummy</i> )		
<b>Utrata z badania [%]</b>	22/123 (17,9%) Opis prawidłowy (7 – wycofanie z badania, 14 – naruszenie protokołu badania, 1 – wyniki dotyczące stężenia lipidów nie przyjęte przez centralne laboratorium)		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Przewagi ( <i>superiority</i> )		
<b>Metoda analizy wyników</b>	<p><u>Analiza skuteczności</u> – w odniesieniu do pacjentów, u których oceniono <math>\geq 1</math> I-rzędowy punkt końcowy i którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku;</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – analizowano pacjentów, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku</p>		
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	TAK		

Jang 2015 [6–8]		
	Jadad	5/5
Ocena wiarygodności badania / ryzyka błędu systematycznego	narzędzie Cochrane Collaboration	proces randomizacji: niskie ryzyko ukrycie kodu alokacji: niskie ryzyko zaślepienie pacjentów i personelu medycznego: niskie ryzyko zaślepienie oceny wyników: niejasne ryzyko kompletność danych: niejasne ryzyko selektywne raportowanie wyników: niskie ryzyko inne: niskie ryzyko
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe
Sponsor badania		LG Life Science

Q.D. – raz dziennie; CAD – choroba wieńcowa

a) Dotyczy fazy randomizacji;

b) Klasyfikacja zgodnie z ESH/ESC 2003

## A.2.2. Analiza uzupełniająca

UMPIRE [15]
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie otwartej próby, z zaślepioną oceną punktów końcowych, oceniające wpływ terapii FDC w porównaniu ze standardową opieką medyczną na poprawę adherencji oraz redukcję ryzyka CV u pacjentów z ustaloną CVD lub z ryzykiem CVD.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> r.ż.</li> <li>2. Wysokie ryzyko CVD definiowane jako: ustalona CVD (przebyta choroba wieńcowa, niedokrwienne choroby naczyń mózgowych lub choroba naczyń obwodowych) lub 5-letnie ryzyko CVD szacowane na <math>\geq 15\%</math>.<sup>a</sup></li> <li>3. Wskazanie do stosowania leków będących w składzie co najmniej 1 z 2 wersji FDC (przy braku przeciwwskazań).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci, dla których zmiana leków była nieuzasadniona klinicznie.</li> <li>2. Pacjenci, w stosunku do których uznano, że z dużym prawdopodobieństwem nie będą przestrzegać procedur badania, w tym brać udział w zaplanowanych wizytach.</li> </ol>

### Oceniane punkty końcowe

#### I-rzędowy punkt końcowy:

1. Adherencja terapeutyczna oceniana na końcu badania
2. Zmiana wartości SBP i stężenia LDL oceniane na końcu badania

#### Pozostałe punkty końcowe:

3. Adherencja terapeutyczna oceniana po 12 mies. terapii
4. Jakość życia (EQ-5D)
5. SAE
6. Zmiana stężenia TC, HDL, TG oraz kreatyniny po 12 mies. terapii
7. Zdarzenia CV

Charakterystyka populacji			
	Interwencja	FDC	Standardowa opieka
	Liczba pacjentów	1002	1002
	Wiek w latach, średnia (SD)	62,1 (10,4)	61,6 (10,8)
	Odsetek mężczyzn [%]	81,5	82,3
Przebyte/ współistniejące choroby [%]:	Choroba wieńcowa	76,7	75,7
	Choroba naczyń mózgowych	15,4	15,7
	Choroba naczyń obwodowych	5,6	4,3
	Cukrzyca	28,2	28,0
	BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	27,0 (4,6)	26,9 (4,7)

UMPIRE [15]			
<b>SBP [mm Hg], średnia (SD)</b>		137,0 (21,3)	137,7 (21,1)
<b>DBP [mm Hg], średnia (SD)</b>		77,4 (12,0)	78,1 (11,5)
<b>Tętno [bpm]</b>		71,0 (15,1)	70,8 (14,6)
<b>Profil lipidowy [mg/dl], średnia (SD)</b>	TC	160,5 (39,8)	162,8 (41,6)
	TG	133,3 (77,5)	136,1 (77,8)
	HDL	43,5 (10,7)	43,4 (10,5)
	LDL	90,5 (32,5)	92,5 (36,0)
<b>Aktualnie stosowane leki [%]</b>	Brak leków hipotensyjnych	7,6	6,6
	1 lek hipotensyjny	26,5	22,5
	≥ 2 leków hipotensyjnych	65,9	71,0
	Statyny	88,0	87,6
	Leki przeciwplatekcyjne	91,8	91,0
	Terapia złożona rekomendowana w badaniu <sup>b</sup>	59,7	63,4

#### Schemat badania

Wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania byli randomizowani w schemacie 1:1 do następujących grup:

1. Standardowa opieka medyczna – leczenie zgodne ze standardową praktyką lekarską

2. FDC:

a. wersja 1: aspiryna (ASA) 75 mg, symwastatyna (SYM) 40 mg, lizynopryl (LIZ) 10 mg, atenolol (ATL) 50 mg

b. wersja 2: ASA 75 mg, SYM 40 mg, LIZ 10 mg, hydrochlorotiazyd (HYD) 12,5 mg

Wersja FDC była wybierana według uznania lekarza, ponadto lekarz, według własnego uznania, mógł przepisać dodatkowe leki, zaprzestać podawania FDC i rozpocząć leczenie innymi lekami lub zmienić wersję FDC.

Dawkowanie	FDC Q.D <u>wersja 1</u> : ASA (75 mg) + SYM (40 mg) + LIZ (10 mg) + ATL (50 mg) / <u>wersja 2</u> : ASA (75 mg) + SYM (40 mg) + LIZ (10 mg) + HYD (12,5 mg)	Standardowa opieka – standardowa terapia stosowana według uznania lekarza prowadzącego
<b>Okres leczenia [mediana]</b>	15 mies.	
<b>Okres obserwacji [mediana]</b>	15 mies.	
Metodyka		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	Badanie eksperymentalne IIA	
<b>Metoda randomizacji</b>	Centralna (komputerowa – system zarządzania danymi klinicznymi InForm), ze stratyfikacją (lokalizacja ośrodka oraz obecność lub brak ustalonej CVD)	
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia pacjentów i badaczy, zaślepiona ocena punktów końcowych (brak opisu)	
<b>Utrata z badania [%]</b>	97/2004 (4,8%) Opis prawidłowy (32 – zgon, 34 – odmowa dalszego udziału w badaniu; 20 – brak możliwości kontaktu; 11 – inne)	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Brak danych	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Analiza ITT	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Tak	
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd	
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd	
<b>Ocena wiarygodności badania / ryzyka błędu</b>	<b>narzędzie Cochrane</b>	<b>proces randomizacji</b> : niskie ryzyko <b>ukrycie kodu alokacji</b> : niskie ryzyko

UMPIRE [15]		
systematycznego	Collaboration	zaślepienie pacjentów i personelu medycznego: wysokie ryzyko zaślepienie oceny wyników: niskie ryzyko kompletność danych: niskie ryzyko selektywne raportowanie wyników: niskie ryzyko inne: niejasne ryzyko
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Anglia, Irlandia, Holandia, Indie)
Sponsor badania		European Commission Seventh Framework Programme, Dr Reddy's Laboratories zaopatrywał badanie w FDC

Q.D. – raz dziennie.

- a) Ocena ryzyka oparta o czynniki takie jak: wiek, płeć, SBP, stosunek TC do HDL, cukrzycę, palenie papierosów i 5% korekta dla pacjentów z subkontynentu indyjskiego  
b) Terapia złożona z: leku przeciwłytkowego +  $\geq 2$  leki hipotensyjne + statyna

IMPACT [16]	
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie otwartej próby oceniające wpływ terapii FDC w porównaniu ze standardową opieką medyczną na adherencję oraz redukcję ryzyka CV u pacjentów z ustaloną CVD lub z ryzykiem CVD.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Wiek 18–79 lat</li> <li>Wysokie ryzyko CVD definiowane jako: ustalona CVD (choroba wieńcowa, niedokrwienność choroby naczyń mózgowych lub choroba naczyń obwodowych) lub 5-letnie ryzyko CVD szacowane na <math>\geq 15\%</math></li> <li>Wskazanie do stosowania leków będących w składzie co najmniej 1 z 2 wersji FDC.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Przeciwwskazania na którykolwiek z komponentów FDC,</li> <li>Zastoinowa niewydolność serca, udar krwotoczny, aktywne wrzody żołądka lub dwunastnicy lub doustne przyjmowanie antykoagulantu,</li> <li>Obawy lekarza dotyczące ryzyka związanego ze zmianą przez pacjenta leków stosowanych w CV,</li> <li>Zaplanowana zmiana schematu leczenia na dłuższy okres czasu (np. z powodu planowanego zabiegu chirurgicznego)</li> <li>Małe prawdopodobieństwo zakończenia badania przez pacjenta (np. terminalne stadium choroby)</li> </ol>

#### Oceniane punkty końcowe

##### I-rzędowy punkt końcowy:

- Adherencja terapeutyczna oceniana po 12 mies. terapii
- Zmiana wartości BP i stężenia LDL oceniana po 12 mies. terapii

##### Pozostałe punkty końcowe:

- Adherencja terapeutyczna oceniana na koniec badania
- Zmiana stężenia TC, HDL, TG po 12 mies. terapii
- Zmiana SBP i DBP oraz profilu lipidowego (stężenia LDL, TC, HDL, TG) oceniana na końcu badania
- Zdarzenia CV, zdarzenia nerkowe, główne krwawienia pozaczaszkowe
- SAE
- Jakość życia (EQ-5D) oceniana po 12 mies. terapii
- Barierzy wpływające na adherencję leków po 12 mies. terapii
- Powody zaprzestania stosowania FDC
- Wady i zalety FDC (ankieta przeprowadzona wśród lekarzy)
- Łatwości przyjmowania leków (oceniana przez pacjenta ; 5-stopniowa skala Likert)
- Pozostałe punkty końcowe oceniane *post-hoc*

Charakterystyka populacji		
Interwencja	FDC	Standardowa opieka
<b>Liczba pacjentów</b>	256	257
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	62 (8)	62 (8)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	61	66
<b>Przebyte/ współistniejące choroby [%]:</b>	Ustalona CVD	46
	Choroba wieńcowa	38
	Choroba naczyń mózgowych	11

IMPACT [16]			
	Choroba naczyń obwodowych	4	3
	Cukrzyca	44	41
	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>], średnia (SD)</b>	33 (7)	33 (7)
	<b>SBP [mm Hg], średnia (SD)</b>	143 (20)	145 (20)
	<b>DBP [mm Hg], średnia (SD)</b>	83 (12)	83 (11)
	<b>Tętno [min]</b>	bd	bd
<b>Profil lipidowy [mmol/l], średnia (SD)</b>	TC	4,5 (1,0)	4,4 (1,0)
	TG	1,6 (0,7)	1,6 (0,7)
	HDL	1,2 (0,3)	1,1 (0,3)
	LDL	2,6 (0,8)	2,5 (0,8)
<b>Aktualnie stosowane leki [%]</b>	Brak leków hipotensyjnych	11	10
	≥1 lek hipotensyjny	89	90
	≥2 leki hipotensyjne	57	57
	Statyny	81	83
	Leki przeciwplatekcyjne	76	77
	Terapia złożona rekomendowana w badaniu <sup>a</sup>	42	45

#### Schemat badania

Wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania byli randomizowani w schemacie 1:1 do następujących grup:

- Standardowa opieka medyczna – leczenie zgodne ze standardową praktyką lekarską
- FDC:

- wersja 1: ASA 75 mg, SYM 40 mg, LIZ 10 mg, ATL 50 mg
- wersja 2: ASA 75 mg, SYM 40 mg, LIZ 10 mg, hydrochlorotiazyd (HYD) 12,5 mg

Wersja FDC była wybierana według uznania lekarza, ponadto lekarz, wg. własnego uznania, mógł: przepisać dodatkowe leki, zaprzestać podawania FDC i rozpocząć leczenie innymi lekami lub zmienić wersję FDC.

Dawkowanie	FDC wersja 1: ASA (75 mg) + SYM (40 mg) + LIZ (10 mg) + ATL (50 mg) / wersja 2: ASA (75 mg) + SYM (40 mg) + LIZ (10 mg) + HYD (12,5 mg)	Standardowa opieka – standardowa terapia stosowana według uznania lekarza prowadzącego
<b>Okres leczenia [mediana]</b>	23 mies.	
<b>Okres obserwacji [mediana]</b>	23 mies.	
Metodyka		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	Badanie eksperymentalne IIA	
<b>Metoda randomizacji</b>	Centralna (komputerowa), ze stratyfikacją – ośrodek podstawowej opieki zdrowotnej, przebyta CVD (tak/nie), raportowana przez pacjenta adherencja dotycząca leków rekomendowanych w badaniu, pochodzenie etniczne (maoryskie / inne)	
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia pacjentów i badaczy, zaślepiona ocena niektórych punktów końcowych (zdarzenia CV, nerkowe i krwawienia pozaczaszkowe)	
<b>Utrata z badania [%]</b>	24/513 (4,7%) Opis prawidłowy (10 – zgon, 4 – odmowa dalszego udziału w badaniu; 9 – utrata z okresu obserwacji; 1 – wykluczony przez zespół badawczy)	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Brak danych	
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT (dla I-rzędowych punktów końcowych)	

IMPACT [16]	
Ukrycie kodu randomizacji	TAK
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Ocena wiarygodności badania / ryzyka błędu systematycznego	narzędzie Cochrane Collaboration proces randomizacji: niskie ryzyko ukrycie kodu alokacji: niskie ryzyko zaślepienie pacjentów i personelu medycznego: wysokie ryzyko zaślepienie oceny wyników: wysokie (skuteczność), niejasne (bezpieczeństwo) kompletność danych: niskie ryzyko selektywne raportowanie wyników: niskie ryzyko inne: niskie ryzyko
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Nowa Zelandia)
Sponsor badania	Granty pochodzące z wielu organizacji nowozelandzkich, Dr Reddy's Laboratories zaopatrywał badanie w FDC

\* – obecność  $\geq 1$  chorób CV tj. choroba wieńcowa, naczyń mózgowych i obwodowych  
a) Terapia złożona z: leku przeciwpłytkowego +  $\geq 2$  leki hipotensyjne + statyna

### Kanyini GAP [17]

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie otwartej próby oceniające wpływ terapii FDC w porównaniu ze standardową opieką medyczną na adherencję oraz redukcję ryzyka CV u pacjentów z ustaloną CVD lub z ryzykiem CVD.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> r.ż.</li> <li>Wysokie ryzyko CVD definiowane jako: ustalona CVD (choroba wieńcowa, niedokrwienność naczyń mózgowych lub choroba naczyń obwodowych) lub 5-letnie ryzyko CVD szacowane <math>\geq 15\%</math></li> <li>Wskazanie do stosowania leków będących w składzie co najmniej 1 z 2 wersji FDC (przy braku przeciwwskazań)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci, dla których zmiana leków była klinicznie nieodpowiednia</li> </ol>

### Oceniane punkty końcowe

#### I-rzędowy punkt końcowy:

- Adherencja terapeutyczna oceniana na końcu badania
- Zmiana SBP i stężenia TC oceniana na końcu badania

#### Pozostałe punkty końcowe:

- Adherencja terapeutyczna oceniana po 12 miesiącach terapii
- Częstość przepisywania terapii kombinacyjnej oceniana na końcu badania
- Zmiana DPB oraz stężenia LDL, HDL, TG
- Zdarzenia CV i nerkowe
- SAE
- Jakość życia (EQ-5D)
- Powody zaprzestania stosowania leków stosowanych w CVD

Charakterystyka populacji		
Interwencja	FDC	Standardowa opieka
Liczba pacjentów	311	312
Wiek w latach, średnia (SD)	63,4 (12,5)	63,7 (12,7)
Odsetek mężczyzn [%]	63,3	62,7
Przebyte/ współistniejące choroby [%]:	Ustalona CVD	63,4
	Choroba wieńcowa	52,4
	Choroba naczyń mózgowych	11,3

Kandydaci GAP [17]			
	Choroba naczyń obwodowych	8,0	6,1
	Cukrzyca [%]	59,5	54,8
	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>], średnia (SD)</b>	bd	bd
	<b>SBP [mm Hg], średnia (SD)</b>	143,4 (18,5)	142,5 (20,5)
	<b>DBP [mm Hg], średnia (SD)</b>	81,0 (11,3)	80,9 (12,7)
	<b>Tętno [bpm]</b>	74,8 (14,1)	74,1 (14,3)
<b>Profil lipidowy [mmol/l], średnia (SD)</b>	TC	4,4 (1,1)	4,5 (1,2)
	TG	2,1 (1,6)	2,0 (1,4)
	HDL	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)
	LDL	2,3 (0,9)	2,5 (1,0)
<b>Aktualnie stosowane leki [%]</b>	Brak leków hipotensyjnych	bd	bd
	1 lek hipotensyjny	89,1	91,9
	≥ 2 leków hipotensyjnych	58,2	62,2
	Statyny	83,3	84,0
	Leki przeciwplatekcyjne	80,7	81,7
	Terapia złożona rekomendowana w badaniu <sup>b</sup>	48,6	51,3
Schemat badania			
<p>Wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania byli randomizowani w schemacie 1:1 do następujących grup:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Standardowa opieka medyczna – leczenie zgodne ze standardową praktyką lekarską</li> <li>FDC: <ol style="list-style-type: none"> <li>wersja 1: ASA 75 mg, SYM 40 mg, LIZ 10 mg, ATL 50 mg</li> <li>wersja 2: ASA 75 mg, SYM 40 mg, LIZ 10 mg, hydrochlorotiazyd (HYD) 12,5 mg</li> </ol> </li> </ol> <p>Wersja FDC była wybierana według uznania lekarza, ponadto lekarz, wg. własnego uznania, mógł: przepisać dodatkowe leki, zaprzestać podawania FDC i rozpocząć leczenie innymi lekami lub zmienić wersję FDC</p>			
<b>Dawkowanie</b>	<p><b>FDC Q.D.</b> wersja 1: ASP (75mg) + SYM (40mg) + LIZ (10mg) + ATL (50mg) / wersja 2: ASP (75mg) + SYM (40mg) + LIZ (10mg) + HYD (12,5mg)</p>	<p><b>Standardowa opieka –</b> standardowa terapia stosowana według uznania lekarza prowadzącego</p>	
<b>Okres leczenia [mediana]</b>	<p>FDC: 20,7 mies. Standardowa opieka: 18,1 mies.</p>		
<b>Okres obserwacji [mediana]</b>	<p>FDC: 20,7 mies. Standardowa opieka: 18,1 mies.</p>		
Metodyka			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	Badanie eksperymentalne IIA		
<b>Metoda randomizacji</b>	Centralna (komputerowa), ze stratyfikacją (ośrodek podstawowej opieki zdrowotnej, obecność lub brak CVD, rdzenne pochodzenie, liczba przyjmowanych leków w prewencji CV przed rozpoczęciem badania)		
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia pacjentów i badaczy, zaślepiona ocena niektórych punktów końcowych – zdarzenia CV i nerkowe		
<b>Utrata z badania [%]</b>	<p>14/623 (2,2%) Opis prawidłowy (2 – zgon, 6 – odmowa dalszego udziału w badaniu; 5 – brak możliwości kontaktu; 1 – zaginięcie)</p>		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Brak danych		
<b>Metoda analizy wyników</b>	Analiza ITT		

Kanyini GAP [17]	
Ukrycie kodu randomizacji	TAK
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Ocena wiarygodności badania / ryzyka błędu systematycznego	narzędzie Cochrane Collaboration proces randomizacji: niskie ryzyko ukrycie kodu alokacji: niskie ryzyko zaślepienie pacjentów i personelu medycznego: wysokie ryzyko zaślepienie oceny wyników: wysokie (skuteczność), niejasne (bezpieczeństwo) kompletność danych: niskie ryzyko selektywne raportowanie wyników: niskie ryzyko inne: niskie ryzyko
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia)
Sponsor badania	Granty pochodzące z National Health and Medical Research Council w Australii, Dr Reddy's Laboratories zaopatrywał badanie w FDC

a) Terapia złożona z: leku przeciwpłytkowego +  $\geq 2$  leki hipotensyjne + statyna

### FOCUS [18]

Badanie FOCUS składało się z dwóch faz.  
**Faza I: Analiza czynników determinujących adhezję terapeutyczną interwencji stosowanych w prewencji zdarzeń CV (przekrojowe badanie obserwacyjne).**

**Faza II: Randomizowane, wieloośrodkowe badanie, otwartej próby, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo oraz adhezję terapii skojarzonej z ASA, rampiryłu (RAM) i SYM stosowanych w postaci FDC w porównaniu z terapią tymi samymi lekami podawanymi w oddzielnych tabletkach u pacjentów po ostrym zawałe mięśnia sercowego (MI).**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Pacjenci uprzednio włączeni do fazy 1 byli zapraszani do uczestnictwa w fazie 2. Kryteria kwalifikacji do fazy 1 obejmowały: 1. Wiek $\geq 40$ lat 2. Przeżyty, ostry MI (początkowo w ciągu ostatnich 2 lat, po późniejszej zmianie protokołu – niezależnie od czasu, w którym wystąpił).	1. Wtórna dyslipidemia, 2. Przeciwwskazania do stosowania któregośkolwiek ze składników FDC, 3. Uczestnictwo w innym badaniu, 4. Przeszkórną angioplastyką wieńcowa z użyciem stentu uwalniającego lek przeżyta w ciągu ostatniego roku, 5. Ciężka zastoinowa niewydolność serca (NYHA III/IV), 6. Stężenie kreatyniny $>2$ mg/dl, 7. Spodziewana długość życia $<2$ lat, 8. Ciąża lub kobiety przed menopauzą

### Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy punkt końcowy:**

1. Adhezja terapeutyczna oceniana po 9 mies. terapii

**Pozostałe punkty końcowe:**

- Zmiana BP i stężenia LDL oceniana po 1. i 9. mies. terapii
- AE
- Zaprzestanie stosowania leczenia
- Jakość życia
- Dodatkowo punkty końcowe dotyczące ekonomii

Charakterystyka populacji*			
Interwencja	Faza I	Faza II	
	Prewencja CV (ASA, statyny, ACEI, $\beta$ -bloker)	FDC (ASA/RAM/SYM)	ASA + RAM + SYM
Liczba pacjentów	2118	350	345



<b>FOCUS [18]</b>				
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	64,01 (11,28)	bd	bd	
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	80,26	bd	bd	
<b>Przebyte/ współistniejące choroby [%]:</b>	Ustalona CVD	100	100	
	Choroba wieńcowa	100	100	
	Choroba naczyń mózgowych	bd	bd	
	Choroba naczyń obwodowych	bd	bd	
	Cukrzyca [%]	26,16	bd	bd
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>], średnia (SD)</b>	27,51 (4,57)	bd	bd	
<b>SBP [mm Hg], średnia (SD)<sup>a</sup></b>	129,05 (18,39)	bd	bd	
<b>DBP [mm Hg], średnia (SD)<sup>a</sup></b>	75,93 (10,04)	bd	bd	
<b>Tętno [min]</b>	bd	bd	bd	
<b>Profil lipidowy [mg/dl], średnia<sup>b</sup> (SD)</b>	TC	bd	bd	
	TG	bd	bd	
	HDL	bd	bd	
	LDL	bd	bd	
<b>Aktualnie stosowane leki<sup>c</sup> [%]</b>	Brak leków hipotensyjnych	bd	bd	
	1 lek hipotensyjny	bd	bd	
	≥ 2 leków hipotensyjnych	bd	bd	
	Statyny	91,31	bd	bd
	Leki przeciwplatekcyjne	45,28	bd	bd
	Leki wskazane w badaniu	bd	bd	bd
<b>Schemat badania</b>				
Pacjenci uczestniczący w fazie 1 badania FOCUS, po spełnieniu kryteriów kwalifikacji do fazy 2, randomizowani byli w stosunku 1:1 do następujących ramion:				
1. FDC (ASA 100 mg + SYM 40 mg + RAM 2,5/5/10 mg) (n = 350)				
2. 3 osobne tabletki: ASA 100 mg, SYM 40 mg, RAM 2,5/5/10 mg (n = 345)				
<b>Dawkowanie</b>	<b>FDC</b> ASA 100 mg + SYM 40 mg + RAM 2,5/5/10 mg; Q.D.	<b>Osobne tabletki</b> ASA 100 mg, SYM 40 mg, RAM 2,5/5/10 mg; Q.D.		
<b>Okres leczenia [mediana]</b>	9 mies.			
<b>Okres obserwacji [mediana]</b>	9 mies.			
<b>Metodyka</b>				
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	Badanie eksperymentalne IIA			
<b>Metoda randomizacji</b>	Centralna (komputerowa)			
<b>Zaślepienie</b>	Brak			
<b>Utrata z badania [%]</b>	105/695 (15,1%) Opis prawidłowy (78 – utrata z okresu obserwacji; 27 – przerwanie z powodu AE)			
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Brak danych			
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT (I-rzędowy punkt końcowy), PP (pozostałe punkty końcowe)			

FOCUS [18]		
Ukrycie kodu randomizacji		TAK
Metodyka implementacji danych utraconych		bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		bd
Ocena wiarygodności badania / ryzyka błędu systematycznego	narzędzie Cochrane Collaboration	proces randomizacji: niskie ryzyko ukrycie kodu alokacji: niskie ryzyko zaślepienie pacjentów i personelu medycznego: wysokie ryzyko zaślepienie oceny wyników: wysokie ryzyko kompletność danych: niskie ryzyko selektywne raportowanie wyników: niskie ryzyko inne: niskie ryzyko
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Włochy, Hiszpania, Argentyna, Paragwaj, Brazylia)
Sponsor badania		7th Framework Programme European Commission

\* – wartości podane dla pacjentów biorących udział w fazie 1 badania FOCUS

- a) Odsetek pacjentów z nadciśnieniem w historii choroby to 62,7%  
 b) Odsetek pacjentów z dyslipidemią w historii choroby to 58,97%  
 c) Odsetek pacjentów przyjmujących ACEI to 64,68%, ARB 15,91% i β-blokery 82,15%

### Soliman 2011 [19, 20]

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie otwartej próby oceniające skuteczność, bezpieczeństwo oraz adherencję terapii FDC w porównaniu ze standardową opieką medyczną u pacjentów z wysokim ryzykiem CV.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek: kobiety $\geq 50$ r.ż., mężczyźni $\geq 40$ r.ż. 2. 10-letnie ryzyko CVD szacowane na $\geq 20\%$ (karta oceny ryzyka CV dla danego kraju opracowana przez WHO) 3. Brak przeciwwskazań na którykolwiek z komponentów FDC	1. Ustalona CVD 2. Zaawansowana choroba nerek / wątroby lub inne choroby zagrażające życiu

### Oceniane punkty końcowe

#### I-rzędowe punkty końcowe:

- Zmiana SBP i stężenia TC po 3 mies. terapii
- Zmiana 10-letniego ryzyka CV po 3 mies. terapii
- AE po 3 mies. terapii
- Adherencja terapeutyczna

#### Pozostałe punkty końcowe:

- Zmiana stężenia kreatyniny, potasu i ALT
- Ocena stopnia akceptacji FDC wśród pacjentów i lekarzy

Charakterystyka populacji		
Interwencja	FDC	Standardowa opieka
Liczba pacjentów	105	111
Wiek w latach, średnia (SD)	59,0 (6,9)	59,2 (7,4)
Odsetek mężczyzn [%]	23,8	30,6
Przebyte/ współistniejące choroby [%]:	ustalona CVD	0
	Cukrzyca	bd
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)	bd	bd
SBP [mm Hg], średnia (SD)	165,7 (19,2)	164,7 (17,3)
DBP [mm Hg], średnia (SD)	bd	bd
Tętno [min]	bd	bd
Profil lipidowy	TC	6,1 (1,3)
		5,7 (1,3)

Soliman 2011 [19, 20]			
[mmol/l], średnia (SD)	TG	bd	bd
	HDL	bd	bd
	LDL	bd	bd
Aktualnie stosowane leki <sup>b</sup> [%]	Brak leków hipotensyjnych	bd	bd
	1 lek hipotensyjny	bd	bd
	≥ 2 leków hipotensyjnych	bd	bd
	Leki przeciwpłytkowe	bd	bd
	Leki wskazane w badaniu <sup>b</sup>	bd	bd

#### Schemat badania

Wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania byli randomizowani w stosunku 1:1 do następujących grup:

- Standardowa opieka medyczna – leczenie zgodne ze standardową praktyką danego lekarza
- FDC – ASA 75 mg, SYM 20 mg, LYZ 10 mg, HYD 12,5 mg

Każdy lekarz, wg. własnego uznania, mógł stosować dodatkowe leki lub zaprzestać podawania leków ocenianych w badaniu.

Dawkowanie	FDC ASP (75 mg) + SYM (20 mg) + LIZ (10 mg) + HYD (12,5 mg)	Standardowa opieka – standardowa terapia stosowana według uznania lekarza prowadzącego
Okres leczenia [mediana]	3 mies.	
Okres obserwacji [mediana]	3 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	Badanie eksperymentalne IIA	
Metoda randomizacji	TAK; brak opisu metody	
Zaślepienie	Brak	
Utrata z badania [%]	13/216 (6%) Brak opisu	
Testowana hipoteza wyjściowa	Brak danych	
Metoda analizy wyników	Autorzy deklarują analizę ITT, aczkolwiek wyniki w publikacji przedstawiono w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie	
Ukrycie kodu randomizacji	brak danych	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane raportowane niesystematycznie	
Ocena wiarygodności badania / ryzyka błędu systematycznego	narzędzie Cochrane Collaboration	<b>proces randomizacji:</b> niejasne ryzyko <b>ukrycie kodu alokacji:</b> niejasne ryzyko <b>zaślepienie pacjentów i personelu medycznego:</b> wysokie ryzyko <b>zaślepienie oceny wyników:</b> wysokie ryzyko <b>kompletność danych:</b> niejasne ryzyko <b>selektywne raportowanie wyników:</b> niskie ryzyko <b>inne:</b> niskie ryzyko
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Sri Lanka)	
Sponsor badania	WHO w Sri Lance, Dr Reddy's Laboratories zaopatrywał badanie w FDC	

a) Przeliczenie własne (konwersja z mmol/l lub μmol/l na mg/dl)

b) Odsetek pacjentów stosujących leki hipotensyjne po randomizacji wynosił dla FDC 43,8%, a dla standardowej opieki 82,9%

c) Odsetki pacjentów odnoszą się do stosowania statyn po randomizacji

**CRUCIAL [21, 22]**

**Klasterowe, randomizowane, wieloośrodkowe badanie otwartej próby oceniające skuteczności i bezpieczeństwo terapii FDC w porównaniu ze standardową opieką medyczną u pacjentów z nadciśnieniem oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka CV.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 35-79 lat;</li> <li>2. Nadciśnienie definiowane jako nieleczone SBP <math>\geq</math> 160 mmHg i/lub DBP <math>\geq</math> 100 mmHg lub leczone SBP <math>\geq</math> 140 mmHg i/lub DBP <math>\geq</math> 90 mmHg; w przypadku współwystępowania cukrzycy SBP <math>&gt;</math> 130 mmHg i/lub DBP <math>&gt;</math> 80 mmHg;</li> <li>3. TC <math>\leq</math> 6,5 mmol/l (250 mg/dl);</li> <li>4. Brak terapii lekami obniżającymi stężenie lipidów w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>5. Obecność <math>\geq</math> 3 dodatkowych czynników ryzyka CV tj.: aktywny palacz, choroba naczyń obwodowych, cukrzyca typu 2, historia CAD przed 55 r.ż. w wywiadzie rodzinnym u osób z I stopniem pokrewieństwa, przerost lewej komory serca potwierdzony badaniem echokardiograficznym lub EKG, wystąpienie udaru lub przejściowego ataku niedokrwiennego w okresie ponad 3 mies. od skriningu, nieprawidłowości w EKG, mężczyźni w wieku <math>\geq</math> 55 lat lub kobiety w wieku <math>\geq</math> 65 lat, stosunek TC/HDL w osoczu <math>\geq</math> 6 lub HDL <math>&lt;</math> 1 mmol/l (40 mg/dl)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obecność w wywiadzie: CAD, niekontrolowanej arytmii serca lub zastoinowej niewydolności serca;</li> <li>2. Stężenie TG w surowicy <math>\geq</math> 6,78 mmol/l (600 mg/dl);</li> <li>3. Pacjenci z cukrzycą oraz HbA<sub>1c</sub> <math>&gt;</math> 9,0%.</li> </ol>

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy punkt końcowy:**

3. 10-letnie ryzyko CHD w 52 tyg. obserwacji mierzone za pomocą modelu CHD Framinghama

**Pozostałe punkty końcowe:**

4. **10-letnie ryzyko zdarzeń wieńcowych mierzone w 16 tyg. obserwacji za pomocą modelu CHD Framinghama;**

5. 10-letnie ryzyko CVD prowadzącej do zgonu oraz udaru mierzone w 16 i 52 tyg. odpowiednio za pomocą modelu SCORE oraz Framinghama;

6. 10-letnie ryzyko CVD prowadzącej/nie do zgonu mierzone w 16 i 52 tyg. za pomocą modelu Framinghama

7. Zmiana wartości BP oraz profilu lipidowego;

8. Odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny;

9. Jednoczesne stosowanie innych leków hipotensyjnych i obniżających stężenie lipidów

10. Bezpieczeństwo i tolerancja terapii FDC

**Charakterystyka populacji**

	Interwencja	FDC	Standardowa opieka
	<b>Liczba pacjentów</b>	760 <sup>a</sup>	657 <sup>a</sup>
	<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	60,0 (10,0)	60,3 (10,0)
	<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	53,4	50,5
<b>Przebyte/ współistniejące choroby [%]:</b>	Choroba wieńcowa	0	0
	Choroba naczyń mózgowych	bd	bd
	Choroba naczyń obwodowych	26,3	18,4
	Cukrzyca <sup>b</sup>	42,6	42,0
	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>], średnia (SD)</b>	28,7 (5,2)	28,9 (5,0)
	<b>SBP [mm Hg], średnia (SD)</b>	150,3 (14,9)	144,3 (14,5)
	<b>DBP [mm Hg], średnia (SD)</b>	89,7 (9,2)	86,5 (9,1)
	<b>Tętno [bpm]</b>	74,0 (9,7)	72,8 (9,9)
<b>Profil lipidowy [mg/dl], średnia (SD)</b>	TC	199,4 (30,0)	197,3 (29,9)
	TG	166,9 (85,7)	161,6 (80,5)
	HDL	47,6 (13,6)	47,8 (13,7)
	LDL	119,4 (27,2)	118,0 (28,0)
<b>Aktualnie stosowane</b>	Brak leków hipotensyjnych	8,2	5,0

CRUCIAL [21, 22]			
leki [%]	1 lek hipotensyjny	34,6	31,7
	≥ 2 leków hipotensyjnych	57,2	63,3
	Statyny	bd	bd
	Leki przeciwplatekcyjne	bd	bd
	Terapia złożona rekomendowana w badaniu	bd	bd
Schemat badania			
Badacze leczący pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania byli poddawani randomizacji klasterowej w schemacie 1:1 do następujących grup:			
11. Standardowa opieka medyczna – leczenie zgodne ze standardową praktyką lekarską			
12. FDC składająca się z amyloidyny (AML) 5/10 mg oraz atorwastatyny (ATR) 10/20 mg			
Lekarz, według własnego uznania, mógł przepisać dodatkowe leki hipotensyjne i obniżające stężenie lipidów.			
<b>Dawkowanie</b>	<b>FDC</b> AML (5/10 mg) + ATR (10/20 mg)	<b>Standardowa opieka</b> – standardowa terapia stosowana według uznania lekarza prowadzącego	
<b>Okres leczenia [mediana]</b>	12 mies.		
<b>Okres obserwacji [mediana]</b>	12 mies.		
Metodyka			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	Badanie eksperymentalne IIA		
<b>Metoda randomizacji</b>	Klasterowa dotycząca badaczy leczących pacjentów włączonych do badania; stratyfikacja ze względu na kraj pochodzenia; (brak opisu metody)		
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia pacjentów i badaczy		
<b>Utrata z badania [%]</b>	137/1461 (9,4%) <sup>c</sup> Opis prawidłowy (7 – zgon, 36 – AE, 50 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 31 – utrata z okresu obserwacji, 13 – inne)		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Brak danych		
<b>Metoda analizy wyników</b>	Analiza mITT (analiza bezpieczeństwa w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku; analiza skuteczności w odniesieniu do pacjentów z co najmniej 1 wynikiem dotyczącym skuteczności mierzonym po rozpoczęciu badania)		
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Bd		
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Brakujące dane imputowano w oparciu o wyniki dla pacjentów poddanych ostatniej obserwacji		
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd		
<b>Ocena wiarygodności badania / ryzyka błędu systematycznego</b>	<b>narzędzie</b> Cochrane Collaboration	<b>proces randomizacji:</b> niejasne ryzyko <b>ukrycie kodu alokacji:</b> niejasne ryzyko <b>zaślepienie pacjentów i personelu medycznego:</b> wysokie ryzyko <b>zaślepienie oceny wyników:</b> wysokie ryzyko <b>kompletność danych:</b> wysokie ryzyko <b>selektywne raportowanie wyników:</b> niskie ryzyko <b>inne:</b> wysokie ryzyko	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Indonezja, Malezja, Filipiny, Korea Płd., Tajwan, Tajlandia, Jordan, Kuwejt, Liban, Zjednoczone Emiraty Arabskie, Chorwacja, Czechy, Rosja, Turcja, Kostaryka, Dominikana, Meksyk, Panama, Wenezuela)		
<b>Sponsor badania</b>	Pfizer Inc.		

a) Dotyczy pacjentów z co najmniej jednym wynikiem dotyczącym skuteczności terapii mierzonym po rozpoczęciu badania

b) Typu 2.

c) Dotyczy pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku

## A.3. Ocena wiarygodności badań (Cochrane Handbook)

### A.3.1. Analiza podstawowa

Tabela 39.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Jang 2015 na podstawie Cochrane Handbook

	Element oceny	Ryzyko	Uzasadnienie
	Proces randomizacji	N	Randomizacja za pomocą tabeli randomizacyjnej
	Ukrycie kodu alokacji	NJ	Nie podano informacji
Skuteczność	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	N	Badanie podwójnie zaślepienie z maskowaniem
	Zaślepienie oceny wyników	NJ	Nie podano informacji
Bezpieczeństwo	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	N	Badanie podwójnie zaślepienie z maskowaniem
	Zaślepienie oceny wyników	NJ	Nie podano informacji
	Kompletność danych	N	Utrata z badania 22/123 (17,9%); opis prawidłowy, analiza mITT
	Selektywne raportowanie wyników	N	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań
	Inne	N	Nie stwierdzono

■ – wysokie; ■ – niskie; ■ – niejasne, brak możliwości oceny.

### A.3.2. Analiza uzupełniająca

Tabela 40.  
Ocena ryzyka (R) błędu systematycznego badań RCT dla FDC na podstawie Cochrane Handbook

Element oceny	CRUCIAL		UMPIRE		IMPACT		Kahyini GAP		FOCUS		Soliman 2011	
	R	Uzasadnienie	R	Uzasadnienie	R	Uzasadnienie	R	Uzasadnienie	R	Uzasadnienie	R	Uzasadnienie
Proces randomizacji	NJ	Randomizacja klasterowa ze stratyfikacją ze względu na kraj pochodzenia (brak opisu metody); rekrutacja i kwalifikacja pacjentów do badania przed randomizacją badaczy; badacze rekrutowali potencjalnych uczestników spośród swoich pacjentów z sugestią dotyczącą rozkładu płci	N	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem systemu zarządzania danymi klinicznymi inForm, stratyfikacja ze względu na lokalizację ośrodka oraz obecność lub brak ustalonej CVD	N	Randomizacja komputerowa, stratyfikacja ze względu na ośrodki podstawowej opieki zdrowotnej, przebyta CVD (tak/nie), raportowana przez pacjenta, adherencja dotycząca leków rekomendowanych w badaniu, pochodzenie etniczne (maoryskie / inne)	N	Randomizacja komputerowa, stratyfikacja ze względu na ośrodki podstawowej opieki zdrowotnej, obecność lub brak CVD, rdzenne pochodzenie, liczba przyjmowanych leków w prewencji CV przed rozpoczęciem badania	N	Randomizacja komputerowa	NJ	Brak opisu metody randomizacji
Ukrycie kodu alokacji	NJ	Randomizacja klasterowa; rekrutacja i kwalifikacja pacjentów do badania przed randomizacją badaczy	N	Centralny system	N	Centralny system	N	Centralny system	N	Centralny system	NJ	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji
Skuteczność	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby
	W	Brak	N	Zaślepienie oceny punktów końcowych	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby
Bezpieczeństwo	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby	W	Badanie otwartej próby

Element oceny	CRUCIAL		UMPIRE		IMPACT		Kahyini GAP		FOCUS		Soliman 2011	
	R	Uzasadnienie	R	Uzasadnienie	R	Uzasadnienie	R	Uzasadnienie	R	Uzasadnienie	R	Uzasadnienie
<b>Zaślepienie oceny wyników</b>	<b>W</b>	Brak; lekarze pracowali na wcześniej wydrukowanych kartach oceny zgodnie z którymi mieli wskazać związek AE z badanym leczeniem – prawdopodobna niewłaściwa interpretacja lekarzy z ramienia SO (brak zgłoszeń)	<b>N</b>	Zaślepienie oceny punktów końcowych	<b>NJ</b>	Zaślepienie oceny niektórych punktów końcowych	<b>NJ</b>	Zaślepienie oceny niektórych punktów końcowych	<b>W</b>	Badanie otwartej próby	<b>W</b>	Badanie otwartej próby
<b>Kompletność danych</b>	<b>W</b>	Nierównomierna utrata z badania; rezygnacja z udziału w badaniu 3 badaczy	<b>N</b>	Utrata z badania 97/2004 (4,8%); opis prawidłowy, analiza ITT	<b>N</b>	Utrata z badania 24/513 (4,7%); opis prawidłowy, imputacja danych utraconych, analiza ITT	<b>N</b>	Utrata z badania 14/623 (2,2%); opis prawidłowy, analiza ITT	<b>N</b>	Utrata z badania 105/695 (15,1%); opis prawidłowy, imputacja danych utraconych, analiza ITT	<b>NJ</b>	utrata z badania 13/216 (6%); brak opisu
<b>Selektywne raportowanie wyników</b>	<b>N</b>	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	<b>N</b>	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	<b>N</b>	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	<b>N</b>	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	<b>N</b>	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	<b>N</b>	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań
<b>Inne</b>	<b>W</b>	FDC dostarczano bezpłatnie, lekarze w ramieniu UC opierali się na dostępnych rozwiązaniach systemowych w danym kraju	<b>NJ</b>	Pacjenci w grupie FDC nie ponosili kosztów terapii, a w grupie SO musieli ponosić część kosztów (zgodnie z aktualnie obowiązującymi cenami / refundacją)	<b>N</b>	Nie stwierdzono	<b>N</b>	Nie stwierdzono	<b>N</b>	Nie stwierdzono	<b>N</b>	Nie stwierdzono

■ – wysokie; ■ – niskie; ■ – niejasne, brak możliwości oceny.



## A.4. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

### A.4.1. Analiza uzupełniająca

Tabela 41.  
Definicje adherencji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy

Badanie	Definicja adherencji
<b>UMPIRE [15]</b> <b>Kanyini GAP [17]</b>	Przyjmowanie zaleconych leków (lek przeciwplatek, $\geq 2$ leki hipotensyjne, statyna) przez co najmniej 4 dni w tygodniu poprzedzającym wizytę kontrolną (zgłaszane przez pacjenta)
<b>IMPACT [16]</b>	Przyjmowanie zaleconych leków (lek przeciwplatek, $\geq 2$ leki hipotensyjne, statyna) zgłaszane przez pacjenta. Podczas każdej wizyty kontrolnej pacjentów pytano o nazwy i dawki wszystkich przyjmowanych aktualnie leków. Jeśli wśród wymienianych leków znajdował się lek przeciwplatek, $\geq 2$ leki hipotensyjne i statyna – pacjent klasyfikowany był jako adherentny, w innym przypadku jako nieadherentny.
<b>FOCUS [18]</b>	Obecność pacjenta na wizycie kontrolnej po 9 mies. terapii + dobra adherencja uzyskana w dwóch metodach pomiarowych: 1) wynik kwestionariusza Morisky-Green (MAQ) = 20 pkt; 2) wynik 80%–110% uzyskany metodą liczenia tabletek <sup>a</sup>
<b>Soliman 2011 [19]</b>	bd <sup>b</sup>

a) Każdy pacjent otrzymywał liczbę tabletek przewyższającą liczbę wymaganą do czasu kolejnej wizyty. Po tym czasie pacjenci zwracali nadwyżkę tabletek oraz wszystkie opakowania po tabletkach. Stopień adherencji obliczano za pomocą wzoru: (liczba tabletek przyjętych przez pacjenta – liczba tabletek zwróconych) / liczba tabletek przepisanych x 100.

b) W badaniu stosowano metodę liczenia tabletek oraz informacje uzyskane od pacjenta, nie podano informacji jaki punkt odcięcia był uznawany za dobrą adherencję

Tabela 42.  
Adherencja oceniana po 12 miesiącach terapii dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD (analiza wrażliwości)

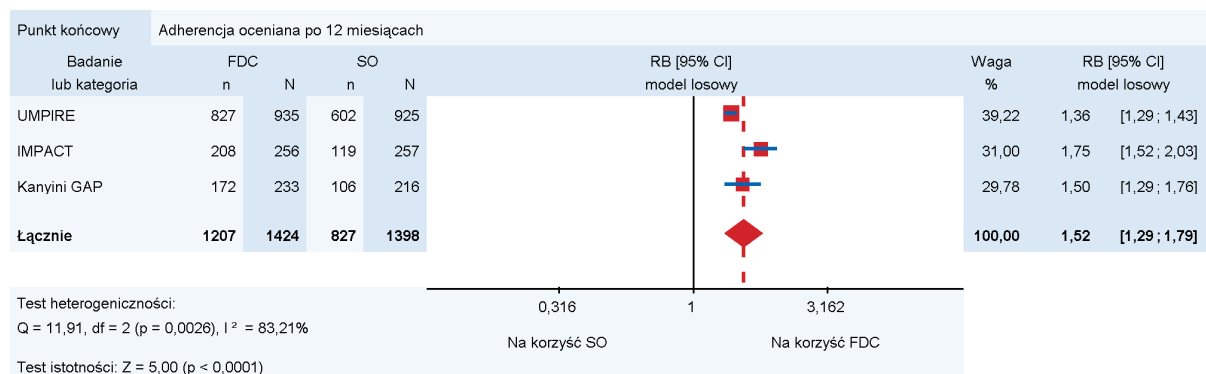
Badanie	OB [mies.]	FDC	SO	RR [95% CI]	NNT [95%CI] <sup>a</sup>	p/Th <sup>†</sup>
		[nb/Nb (%)]	[nk/Nk (%)]			
<b>UMPIRE [15]</b>	12	827/935 (88,4)	602/925 (65,1)	<b>1,36 [1,29; 1,43]</b>	<b>5 [4; 6]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>IMPACT [16]</b>	12	208/256 (81,3)	119/257 (46,3)	<b>1,75 [1,52; 2,03]</b>	<b>3 [3; 4]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kanyini GAP [17]</b>	12	172/233 (73,8)	106/216 (49,1)	<b>1,50 [1,29; 1,76]</b>	<b>5 [3; 7]</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>WYNIK METANALIZY</b>	12	1207/1424 (84,8)	827/1398 (59,2)	<b>1,52 [1,29; 1,79]<sup>a</sup></b>	<b>4 [3; 5]</b>	p = 0,0026 I <sup>2</sup> = 83,21%

SO – standardowa opieka; † - w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

a) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5

**Wykres 10.**

**Adherencja oceniana po 12 miesiącach terapii dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD (analiza wrażliwości)**



**Tabela 43.**

**Zmiana SBP [mm Hg] dla porównania FDC vs SO oceniana po 12 miesiącach terapii (analiza wrażliwości)**

Badanie	OB [mies.]	FDC		SO		MD [95% CI]	p/Th <sup>†</sup>
		N	Estymator* (SD)	N	Estymator* (SD)		
<b>UMPIRE [14, 15]</b>	12	1002	130,0 (15,9)	1002	133,4 (15,9)	<b>-3,40 [-4,86; -1,94]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>IMPACT [16]</b>	12	256	-4,5 (21,0)	257	-2,3 (18,1)	-2,2 [-5,6; 1,2]	0,21
<b>Kanyini GAP [14, 17]</b>	12	311	139,9 (17,0)	312	139,7 (17,0)	0,15 [-3,06; 3,36]	0,93
<b>WYNIK METAANALIZY</b>	12	1569	–	1571	–	<b>-2,71 [-3,95; -1,48]<sup>a</sup></b>	p = 0,1358 I <sup>2</sup> = 49,92%
<b>CRUCIAL [21, 22]</b>	12	760	-19,8 (17,1)	657	-10,0 (16,4)	<b>-5,8 [-8,0; -3,5]</b>	<b>&lt;0,001</b>

SO – standardowa opieka; † - w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

\*Jako estymator w pierwszej kolejności uwzględniano średnią zmianę parametru w stosunku do wartości wyjściowej. W sytuacji, gdy w badaniu nie przedstawiono wyniku w postaci średniej zmiany względem *baseline*, wykorzystywano wartości końcowe raportowane w badaniu, pod warunkiem, że nie obserwowano istotnych różnic w wartościach wyjściowych danego parametru.

a) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5

**Wykres 11.**

**Zmiana SBP [mm Hg] dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD oceniana po 12 miesiącach terapii (analiza wrażliwości)**

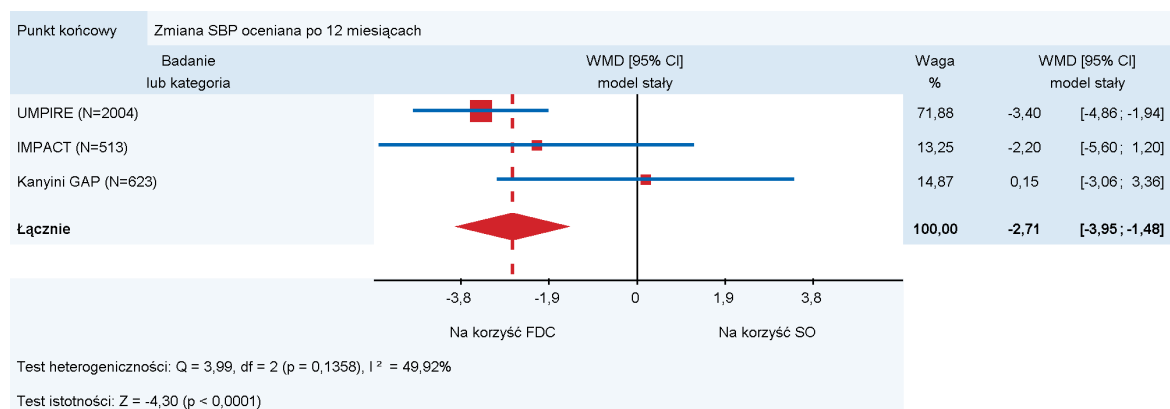


Tabela 44.

Zmiana stężenia LDL [mmol/l] dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD oceniana po 12 miesiącach terapii (analiza wrażliwości)

Badanie	OB [mies.]	FDC		SO		MD [95% CI]	p/Th†
		N	Estymator* (SD)	N	Estymator* (SD)		
UMPIRE [14, 15]	12	1002	2,21 (0,64)	1002	2,36 (0,64)	<b>-0,16 [-0,22; -0,10]</b>	<b>&lt;0,001</b>
IMPACT [16]	12	256	-0,20 (0,73)	257	-0,15 (0,72)	-0,05 [-0,17; 0,08]	0,46
Kanyini GAP [14, 17]	12	311	2,20 (0,71)	312	2,25 (0,71)	-0,05 [-0,20; 0,09]	0,47
<b>WYNIK METAANALIZY</b>	12	1569	–	1571	–	<b>-0,13 [-0,18; -0,08]<sup>a</sup></b>	p = 0,1573 I <sup>2</sup> = 45,94%

SO – standardowa opieka; † - w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

\*Jako estymator w pierwszej kolejności uwzględniano średnią zmianę parametru w stosunku do wartości wyjściowej. W sytuacji, gdy w badaniu nie przedstawiono wyniku w postaci średniej zmiany względem *baseline*, wykorzystywano wartości końcowe raportowane w badaniu, pod warunkiem, że nie obserwowano istotnych różnic w wartościach wyjściowych danego parametru.

a) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5

Wykres 12.

Zmiana stężenia LDL [mmol/l] dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD oceniana po 12 miesiącach terapii (analiza wrażliwości)

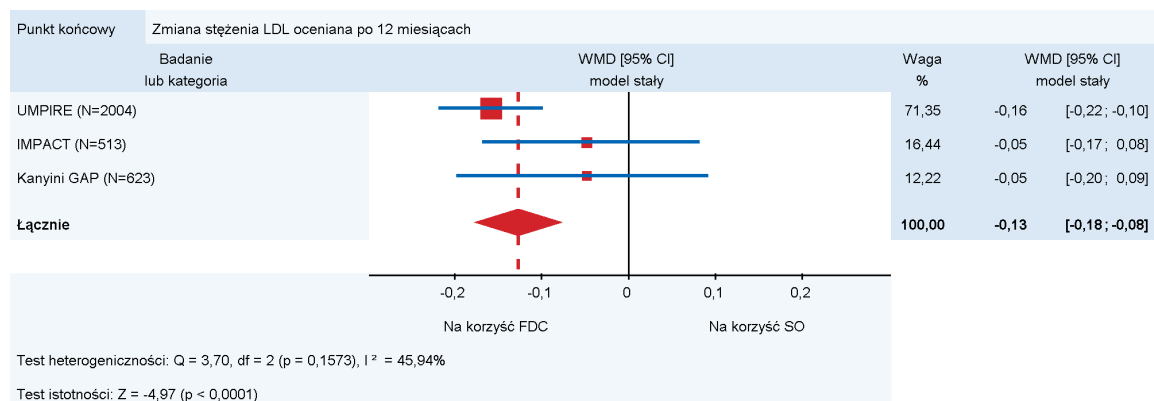


Tabela 45.

Jakość życia dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD

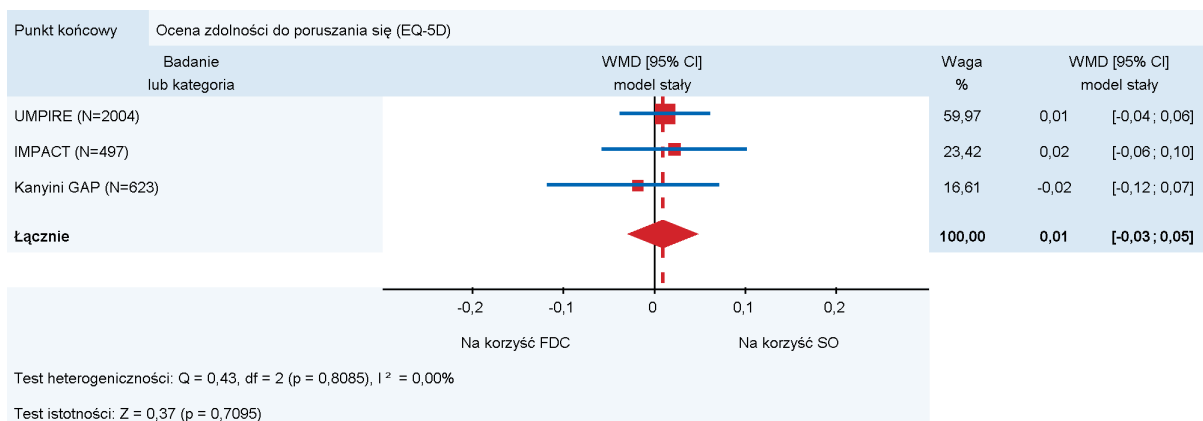
Badanie	OB [mies.]	FDC		SO		MD [95% CI]	p/ Th†
		N	Wartość końcowa średnia (SE)	N	Wartość końcowa średnia (SE)		
<b>Ocena zdolności poruszania się (EQ-5D) [pkt]</b>							
UMPIRE [14, 15]	15 <sup>a</sup>	1002	1,27 (0,02) <sup>j</sup>	1002	1,26 (0,02) <sup>j</sup>	0,01 [-0,04; 0,06]	0,67
IMPACT [16]	12	249	1,23 (0,03) <sup>g</sup>	248	1,21 (0,03) <sup>g</sup>	0,02 [-0,06; 0,10] <sup>d</sup>	0,75
Kanyini GAP [17]	20,7 <sup>b</sup> 18,1 <sup>c</sup>	311	1,28 (0,03)	312	1,30 (0,03)	-0,02 [-0,12; 0,07]	0,63
<b>WYNIK METAANALIZY<sup>d</sup></b>	–	1562	–	1562	–	0,01 [-0,03; 0,05]	p = 0,8085 I <sup>2</sup> = 0,00%
<b>Ocena zdolności do samoopieki (EQ-5D) [pkt]</b>							
UMPIRE [14, 15]	15 <sup>a</sup>	1002	1,07 (0,01) <sup>j</sup>	1002	1,11 (0,01) <sup>j</sup>	<b>-0,04 [-0,07; -0,00]</b>	<b>0,04</b>
IMPACT [16]	12	249	1,04 (0,01) <sup>g</sup>	248	1,04 (0,01) <sup>g</sup>	0,01 [-0,02; 0,04] <sup>d</sup>	0,90

Badanie	OB [mies.]	FDC		SO		MD [95% CI]	p/ Th <sup>†</sup>
		N	Wartość końcowa średnia (SE)	N	Wartość końcowa średnia (SE)		
Kanyini GAP [17]	20,7 <sup>b</sup> 18,1 <sup>c</sup>	311	1,07 (0,02)	312	1,08 (0,02)	0,01 [-0,08; 0,05]	0,66
<b>WYNIK METAANALIZY<sup>d</sup></b>	–	1562	–	1562	–	-0,01 [-0,05; 0,03]	p = 0,0871, I <sup>2</sup> = 59,04%
<b>Ocena zdolności do wykonywania codziennych czynności (EQ-5D) [pkt]</b>							
UMPIRE [14, 15]	15 <sup>a</sup>	1002	1,18 (0,02) <sup>i</sup>	1002	1,19 (0,02) <sup>i</sup>	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,46
IMPACT [16]	12	249	1,16 (0,03) <sup>g</sup>	248	1,17 (0,02) <sup>g</sup>	-0,01 [-0,08; 0,06] <sup>d</sup>	0,36
Kanyini GAP [17]	20,7 <sup>b</sup> 18,1 <sup>c</sup>	311	1,26 (0,03)	312	1,25 (0,03)	0,01 [-0,10; 0,11]	0,89
<b>WYNIK METAANALIZY<sup>d</sup></b>	–	1562	–	1562	–	-0,01 [-0,05; 0,02]	p = 0,8687 I <sup>2</sup> = 0,00%
<b>Ocena odczuwania bólu/dyskomfortu (EQ-5D) [pkt]</b>							
UMPIRE [14, 15]	15 <sup>a</sup>	1002	1,45 (0,02) <sup>i</sup>	1002	1,45 (0,02) <sup>i</sup>	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,84
IMPACT [16]	12	249	1,37 (0,04) <sup>g</sup>	248	1,33 (0,03) <sup>g</sup>	0,04 [-0,06; 0,14] <sup>d</sup>	0,09
Kanyini GAP [17]	20,7 <sup>b</sup> 18,1 <sup>c</sup>	311	1,46 (0,04)	312	1,50 (0,03)	-0,04 [-0,17; 0,08]	0,48
<b>WYNIK METAANALIZY<sup>d</sup></b>	–	1562	–	1562	–	-0,003 [-0,05; 0,04]	p = 0,5772 I <sup>2</sup> = 0,00%
<b>Ocena odczuwania niepokoju/przygnębienia (EQ-5D) [pkt]</b>							
UMPIRE [14, 15]	15 <sup>a</sup>	1002	1,24 (0,02) <sup>i</sup>	1002	1,29 (0,02) <sup>i</sup>	<b>-0,05 [-0,11; -0,00]</b>	<b>0,05</b>
IMPACT [16]	12	249	1,21 (0,03) <sup>g</sup>	248	1,15 (0,03) <sup>g</sup>	0,06 [-0,02; 0,14]	0,26
Kanyini GAP [17]	20,7 <sup>b</sup> 18,1 <sup>c</sup>	311	1,20 (0,03)	312	1,22 (0,03)	-0,03 [-0,13; 0,07]	0,58
<b>WYNIK METAANALIZY<sup>d</sup></b>	–	1562	–	1562	–	-0,01 [-0,08; 0,06]	p = 0,0818, I <sup>2</sup> = 60,05%
<b>Sumaryczna ocena stanu zdrowia pacjenta (EQ-5D index) [pkt]</b>							
UMPIRE [14, 15]	15 <sup>a</sup>	1002	0,82 (0,01) <sup>i</sup>	1002	0,81 (0,01) <sup>i</sup>	0,01 [-0,01; 0,02]	0,43
<b>Ocena stanu zdrowia (VAS)</b>							
UMPIRE [14, 15]	15 <sup>a</sup>	1002	76,12 (0,56) <sup>i</sup>	1002	73,69 (0,57) <sup>i</sup>	<b>2,43 [0,87; 3,99]</b>	<b>&lt;0,01</b>
IMPACT [16]	23 <sup>a</sup>	238	80 (60-90) <sup>e</sup>	241	80 (65-90) <sup>e</sup>	n/d	0,96 <sup>h</sup>
Kanyini GAP [17]	20,7 <sup>b</sup> 18,1 <sup>c</sup>	311	79,2 (1,2)	312	77,5 (1,3)	1,67 [-1,80; 5,50]	0,35
<b>WYNIK METAANALIZY<sup>d</sup></b>	–	1551	–	1555	–	<b>2,31 [0,88; 3,75]<sup>f</sup></b>	p = 0,7075 I <sup>2</sup> = 0,00%

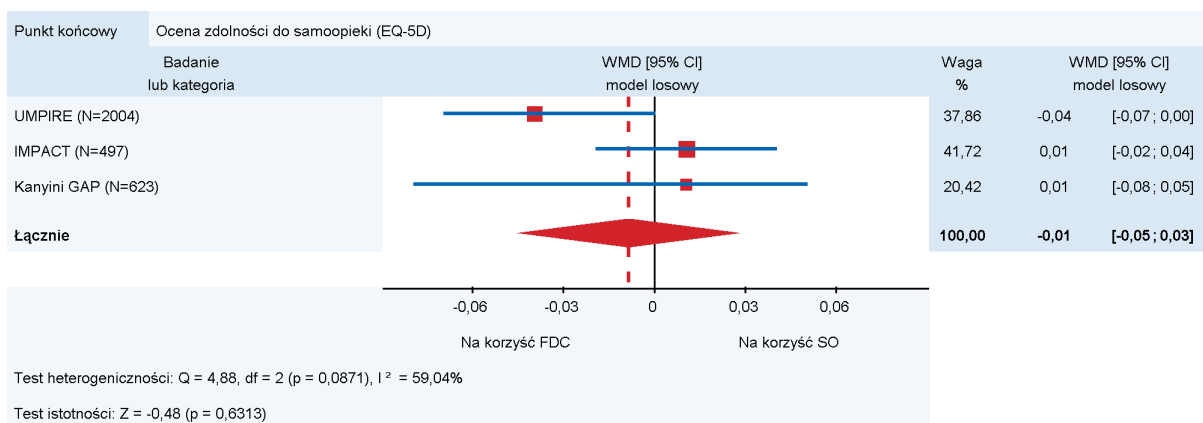
Dla kwestionariusza EQ-5D wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta (zakres punktacji 1 – 3); dla skali VAS oraz EQ-5D index wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia pacjenta (zakres punktacji: VAS 0 – 100; EQ-5D index: 0 - 1); SO – standardowa opieka; n/d – nie dotyczy; † - w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

- a) Mediana okresu obserwacji
- b) Mediana okresu leczenia i obserwacji dla FDC
- c) Mediana okresu leczenia i obserwacji dla SO
- d) Obliczenia własne prowadzone z wykorzystaniem programu Sophie 1.5
- e) Mediana (rozstęp kwartylny)
- f) Wynik metaanalizy nie uwzględnia wyników z badania IMPACT
- g) Wartość SE obliczone przez autorów analizy
- h) Obliczone za pomocą testu nieparametrycznego Mann-Whitney
- i) Średnia najmniejszych kwadratów

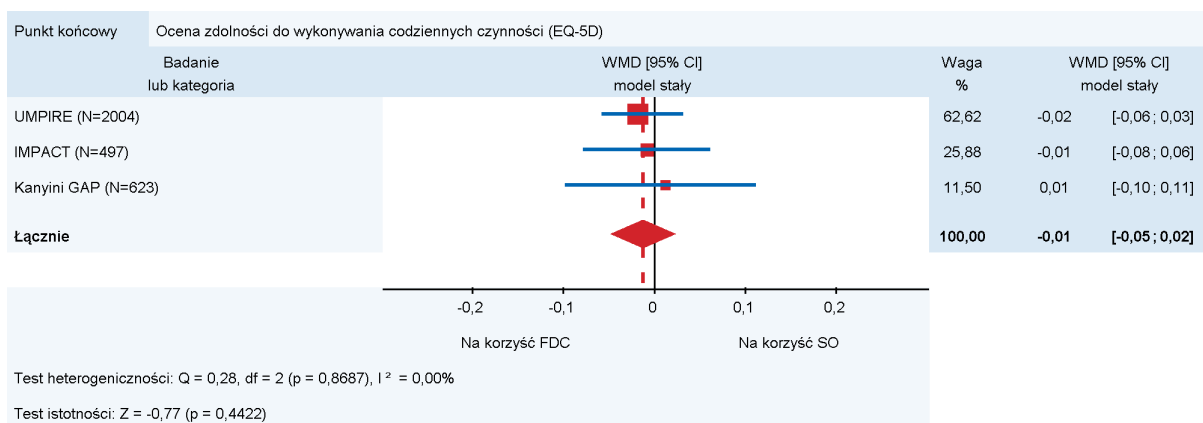
**Wykres 13.**  
Ocena zdolności do poruszania się (EQ-5D) dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD [pkt]



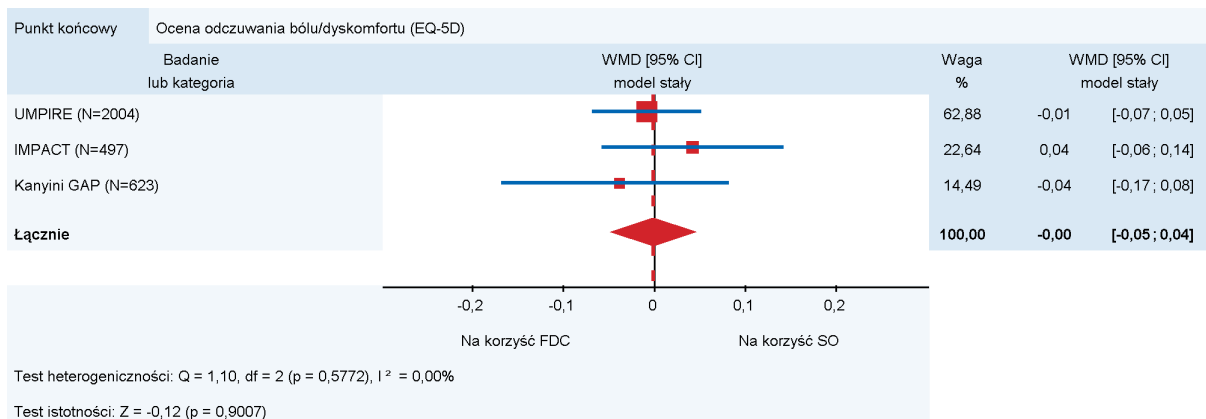
**Wykres 14.**  
Ocena zdolności do samoopieki (EQ-5D) dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD [pkt]



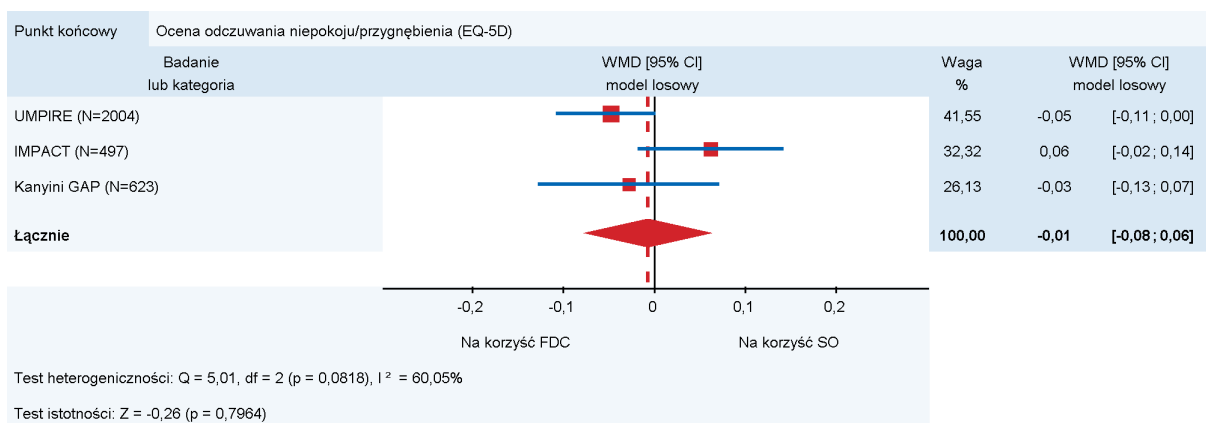
**Wykres 15.**  
Ocena zdolności do wykonywania codziennych czynności (EQ-5D) dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD [pkt]



**Wykres 16.**  
**Ocena odczuwania bólu/dyskomfortu (EQ-5D) dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD [pkt]**



**Wykres 17.**  
**Ocena odczuwania niepokoju/przygnębienia (EQ-5D) dla porównania FDC vs SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i ustaloną CVD [pkt]**



## A.5. Badania wykluczone z analizy klinicznej

### A.5.1. Analiza podstawowa

Tabela 46.  
Przyczyny wykluczeń (analiza podstawowa)

Lp	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1	Bahiru 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2017
2	Boncelj 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	<i>Journal of Diabetes and its Complications</i> . 2017;31:544-550
3	Ceska 2013	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>Circulation</i> . 2013;128
4	Chou 2016	Interwencja	przegląd obejmujący ocenę statyn; brak badań dla ocenianej interwencji	<i>JAMA</i> . 2016; 316(19):2008-2024.
5	Han 2010	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>Nephrology</i> . 2010;15:45
6	Heran 2008	Interwencja	przegląd obejmujący ocenę sartanów; brak badań dla ocenianej interwencji	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2008. Art.No.:CD003822.DOI: 10.1002/14651858.CD003822.pub2.
7	Hincapie 2015	Metodyka	kwestionariusz telefoniczny	<i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> . 2015;21:391-399c
8	Hong 2017	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	<i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2017;70:2171-2185
9	Lacourciere 2013	Interwencja	przegląd obejmujący ocenę sartanów; brak badań dla ocenianej interwencji	<i>Clin Exp Hypertens</i> . 2013;35(1):50-60
10	Stepien 2009	Interwencja	przegląd systematyczny oceniający statyny (brak badań dla rozuwastatyny)	<i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2009;25:1995-200
11	Kernan 2010	Typ publikacji	praca poglądowa	<i>Stroke</i> . 2010;41:S35-S38
12	Montecucco 2009	Metodyka	przegląd niesystematyczny	<i>Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2009;23:389-400
13	Phan 2014	Interwencja	przegląd obejmujący ocenę statyn; brak badań dla ocenianej interwencji	<i>Curr Pharm Des</i> . 2014;20(40):6314-24
14	Roy 2017	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	<i>Current Cardiology Reports</i> . 2017;19
15	Shen 2017	Populacja	Populacja pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową serca	<i>New England Journal of Medicine</i> . 2017;377:41-51
16	Stulc 2017	Populacja	Pacjenci z nadciśnieniem i/lub dyslipidemią	<i>Archives of Medical Science</i> . 2017;13:705-710

## A.5.2. Analiza uzupełniająca

Tabela 47.  
Przyczyny wykluczeń (analiza dodatkowa)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1	Agarwal R 2013	Interwencja	porównanie terapii złożonej olmesartan/hydrochlortiazyd vs olmesartan/amlodypina; brak badań dla ocenianej interwencji	<i>Journal of Hypertension.</i> 2013;31:1692-1701
2	Alsanosi 2017	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Hypertension.</i> 2017;35:e24
3	Arrabal 2015	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>Value in Health.</i> 2015;18:A393-A394
4	Banerjee 2016	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>Global Heart.</i> 2016;11:e48
5	Banerjee 2017	Populacja	Pacjenci z miażdżycą głównych tętnic głowy	<i>Circulation Research.</i> 2017;120:502-513
6	Bangalore 2007	Typ publikacji	praca poglądowa	<i>Current Hypertension Reports.</i> 2007;9:184-189
7	Bangalore 2007	Interwencja	terapia złożona hipotensyjna; brak badań dla ocenianej interwencji	<i>Am J Med.</i> 2007 Aug;120(8):713-9
8	Barrios 2017	Typ publikacji	analiza ekonomiczna	<i>Revista Espanola de Cardiologia.</i> 2017;70:42-49
9	Barrios 2017	Typ publikacji	analiza ekonomiczna	<i>Rev Esp Cardiol (Engl Ed).</i> 2017 Jan;70(1):42-49
10	Becerra 2015	Typ publikacji	analiza ekonomiczna	<i>BMJ Open.</i> 2015 May 9;5(5):e007111
11	Bondugulapati 2016	Typ publikacji	komentarz redakcyjny	<i>Current Opinion in Lipidology.</i> 2016;27:537-538
12	Bramlage 2017	Język publikacji	Publ kacja w języku niemieckim	<i>Herz.</i> 2017 Mar 24.
13	Bramlage 2016	Typ publikacji	praca poglądowa	<i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2016 Oct 19
14	Calleja Rivero 2016	Język publikacji	publikacja w języku hiszpańskim	<i>Medwave.</i> 2016 Sep 27;16(8):e6549
15	Carey 2012	Metodyka	przegląd niesystematyczny	<i>Ann Pharmacother.</i> 2012 May;46(5):688-95
16	Castellano 2015	Język publikacji	publikacja w języku hiszpańskim	<i>Revista Espanola de Cardiologia Suplementos.</i> 2015;15:19-24
17	Chrysant 2016	Metodyka	przegląd niesystematyczny	<i>Curr Hypertens Rep.</i> 2016 Feb;18(2):14
18	Connor J 2004	Interwencja	ocena wpływu zastosowania organizatorów na tabletki na <i>adherence</i> (u pacjentów z nadciśnieniem); brak badań dla ocenianej interwencji	<i>Bulletin of the World Health Organization.</i> 2004;82:935-939
19	Cziraky 2008	Metodyka	przegląd niesystematyczny	<i>Journal of Managed Care Pharmacy.</i> 2008;14:S3-S28
20	De Cates 2014	Inne	Nieaktualny przegląd systematyczny (aktualizacja Bahiru 2017)	<i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2014
21	Elliott 2017	Populacja	Pacjenci leczeni wyłącznie na NT	<i>Expert Opinion on Drug Safety.</i> 2017;:1-10



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
22	Elley 2012	Interwencja	ocena FDC vs placebo lub jeden komponent FDC; niezgodność komparatorów	<i>PLoS One.</i> 2012;7(12):e52145
23	Fahey 2005	Typ publikacji	praca pogładowa	<i>British Medical Journal.</i> 2005;330:1035-1036
24	Fall 2017	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Hypertension.</i> 2017;35:e34-e35
25	Fletcher 2016	Metodyka	raport z programu badawczego	<a href="http://dx.doi.org/10.3310/pgfar04030">http://dx.doi.org/10.3310/pgfar04030</a>
26	Gottwald-Hostalek 2017	Populacja	Pacjenci leczeni wyłącznie na NT	<i>Clinical Pharmacology in Drug Development.</i> 2017;6:9-18
27	Gupta 2010	Interwencja	terapia złożona hipotensyjna; brak badań dla ocenianej interwencji	<i>Hypertension.</i> 2010 Feb;55(2):399-407.
28	Gupta AK 2010	Interwencja	terapia złożona hipotensyjna; brak badań dla ocenianej interwencji	<i>Hypertension.</i> 2010; 55:399-407
29	Hilleman D E 1999	Interwencja	ocena połączenia amlodypiny / benazeprilu względem innych leków stosowanych w monoterapii w nadciśnieniu; brak badań dla ocenianej interwencji	<i>Journal of Human Hypertension.</i> 1999;13:477-483
30	Huffman 2011	Metodyka	przeegląd niesystematyczny	<i>Current Cardiovascular Risk Reports.</i> 2011;5:280-286
31	Huffman 2015	Typ publikacji	praca pogładowa	<i>PLoS Medicine.</i> 2015;12
32	Jadhav 2016	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>Journal of the American Society of Hypertension.</i> 2016;10:e27-e28
33	Katsi 2017	Inne	Brak dostępnej publikacji	<i>Current Pharmaceutical Design.</i> 2017;23:3743-3750
34	Kjeldsen 2012	Metodyka	przeegląd niesystematyczny	<i>Curr Med Res Opin.</i> 2012 Oct;28(10):1685-9
35	Kolte 2016	Metodyka	przeegląd niesystematyczny	<i>Expert Opin Investig Drugs.</i> 2016 Nov;25(11):1255-1264
36	Lafeber 2017	Inne	Analiza post-hoc	<i>European Journal of Preventive Cardiology.</i> 2017;24:951-961
37	Law 2003	Populacja	pacjenci wyłącznie z NT	<i>BMJ.</i> 2003 Jun 28;326(7404):1427.
38	Moayyeri 2016	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>European Heart Journal.</i> 2016; 37:1190-1191
39	Musini 2017	Interwencja	monoterapia	<i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017 Apr 5;4:CD007066
40	Muntner 2011	Metodyka	oszacowanie liczby pacjentów (w USA) kwalifikujących się do terapii złożonej	<i>American Heart Journal.</i> 2011;161:719-725
41	NA 2003	Typ publikacji	praca pogładowa	<i>Formulary.</i> 2003; 38:518
42	Neutel 2008	Metodyka	przeegląd niesystematyczny	<i>Curr Med Res Opin.</i> 2008 Aug;24(8):2389-401
43	Niklas 2013	Typ publikacji / metodyka	praca pogładowa / przeegląd niesystematyczny	<i>Nadciśnienie Tętnicze.</i> 2013;17:245-260
44	Paz 2014	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>Hypertension.</i> 2014; 64:
45	Ram 2009	Metodyka	przeegląd niesystematyczny	<i>Current Medical Research and Opinion.</i> 2009;25:177-185
46	Ruth Webster 2015	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>European Journal of Preventive Cardiology.</i> 2015; 22:S150

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
47	Sandli 2014	Język publikacji	publikacja w języku norweskim	<i>Tidsskr Nor Laegeforen.</i> 2014 Mar 25;134(6):620-3.
48	Schellack 2014	Typ publikacji	praca poglądowa	<i>South African Family Practice.</i> 2014; 56:206-211
49	Seedat 2009	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>American Journal of Hypertension.</i> 2009; 22:7
50	Seedat 2010	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>Circulation.</i> 2010;122:e94
51	Selak 2016	Punkty końcowe	niezgodne punkty końcowe z kryteriami włączenia	<i>European Journal of Preventive Cardiology.</i> 2016; 23:1393-1400
52	Sepanlou 2012	Interwencja	ocena skuteczności terapii złożonej na podstawie wyników badań dla poszczególnych komponentów wchodzących w jej skład	<i>Arch Iran Med.</i> 2012 Sep;15(9):531-7
53	Shekelle 2013	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>Annals of Internal Medicine.</i> 2013;159:JC9
54	Sherrill 2011	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Clinical Hypertension.</i> 2011;13:A157
55	Singh 2012	Metodyka	przegląd niesystematyczny	<i>Clinical Investigation.</i> 2012; 2:1213-1229
56	Soran 2017	Interwencja	Terapia obniżająca stężenie cholesterolu	<i>Curr Opin Lipidol.</i> 2017 Aug;28(4):291-299.
57	Taddei 2011	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention.</i> 2011; 18:88
58	Tarantino 2017	Interwencja	Terapia łączna, wielolekowa	<i>Vascular Health and Risk Management.</i> 2017;13:29-41
59	Thomopoulos 2017	Inne	Brak dostępnej publikacji	<i>Curr Vasc Pharmacol.</i> 2017 Apr 14.
60	Tilea 2017	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Hypertension.</i> 2017;35:e97-e98
61	Varagic 2014	Metodyka	przegląd niesystematyczny	<i>Integrated Blood Pressure Control.</i> 2014; 7:61-70
62	Viera 2011	Typ publikacji	praca poglądowa	<i>Current Opinion in Cardiology.</i> 2011; 26:438-442
63	Vítovec J. Slíva J. 2013	Język publikacji	publikacja w języku czeskim	<i>Vnitri Lekarstvi.</i> 2013; 59:397-401
64	Wald 2003	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>BMJ.</i> 2003 Jun 28; 326(7404):1419.
65	Wan 2014	Typ publikacji	praca poglądowa	<i>Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.</i> 2014;9:1-7
66	Webster 2015	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>Heart Lung and Circulation.</i> 2015; 24:S383-S384
67	Webster 2017	Inne	Analiza post-hoc	<i>Int J Cardiol.</i> 2017 Dec 15;249:443-447
68	Weir 2007	Interwencja	porównanie działania różnych dawek walsartanu i walsartanu skojarzonego diuretykiem; niezgodna interwencja	<i>Am J Hypertens.</i> 2007 Jul;20(7):807-15
69	Werba 2017	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	<i>Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.</i> 2017;27:e42-e43

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
70	Willeit 2017	Inne	Niezgodne pytanie kliniczne	<i>European Stroke Journal.</i> 2017;2:452
71	Zhao 2016	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny	<i>Journal of Hypertension.</i> 2016;34:e208

## A.6. Badania kliniczne w toku

Tabela 48.  
Badania w toku dla ocenianej technologii medycznej VAL/ROS

Identyfikator NCT / Tytuł	Metodyka, faza badania	Etap	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja / Komparator	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT02662894 / Fixed-dose Combination of Valsartan + Rosuvastatin Versus Their Isolated Components for Hypertension and Dyslipidemia.	RCT, III faza	Nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów	Pacjenci w wieku 18–65 lat, z niekontrolowanym NT i dyslipidemią umiarkowanego / wysokiego ryzyka	334	VAL/ROS FDC vs VAL+ROS	Grudzień 2020

## A.7. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 49.  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		Wartość p
		X	Y	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 50.  
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Ob [tyg.]	X		Y		Wartość p
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

## A.8. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 51.  
Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
<b>PROCES RANDOMIZACJI</b> Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
<b>Niskie</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>);</li> <li>• System komputerowy (<i>computer random number generator</i>);</li> <li>• Rzut monetą (<i>coin tossing</i>);</li> <li>• Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>);</li> <li>• Rzut kośćmi (throwing dice);</li> <li>• Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>);</li> <li>• Minimalizacja (przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup).</li> </ul>
<b>Wysokie</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia;</li> <li>• Selekcji na podstawie daty rejestracji;</li> <li>• Selekcji na podstawie numeru kartoteki.</li> </ul> <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja na podstawie oceny lekarza;</li> <li>• Selekcja na podstawie preferencji uczestnika;</li> <li>• Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych;</li> <li>• Selekcja na podstawie dostępności interwencji.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznanne</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
<b>UKRYCIE KODU ALOKACJI</b> Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
<b>Niskie</b>	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę);</li> <li>• Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem;</li> <li>• Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.</li> </ul>
<b>Wysokie</b>	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otwarty system alokacji (np. listy kodów);</li> <li>• Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste);</li> <li>• System oparty na dacie urodzenia;</li> <li>• System oparty na numerze kartoteki;</li> <li>• Jakikolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznanne</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).
<b>ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU</b> Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
<b>Niskie</b>	<p>Którąkolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie <b>nie wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>• Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul>

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
<b>Wysokie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie <b>wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>• Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznanne</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;</li> <li>• W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.</li> </ul>
<b>ZASLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI</b>	
<b>Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.</b>	
<b>Niskie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie <b>nie wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>• Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul>
<b>Wysokie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie <b>wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>• Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznanne</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;</li> <li>• W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.</li> </ul>
<b>NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY</b>	
<b>Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.</b>	
<b>Niskie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak utraty z badania;</li> <li>• Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;</li> <li>• Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;</li> <li>• W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;</li> <li>• W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;</li> <li>• Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.</li> </ul>
<b>Wysokie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyn utraty w grupach badanych);</li> <li>• W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;</li> <li>• W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;</li> <li>• W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;</li> <li>• Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznanne</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);</li> <li>• W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.</li> </ul>
<b>RAPORTOWANIE WYNIKÓW</b>	
<b>Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.</b>	
<b>Niskie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;</li> <li>• Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.</li> </ul>

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
<b>Wysokie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;</li> <li>• Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;</li> <li>• Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;</li> <li>• Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;</li> <li>• Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznane</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.
<b>INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ</b> <b>Błędy nieuwzględnione powyżej.</b>	
<b>Niskie</b>	Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.
<b>Wysokie</b>	<p>Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący na istnienie błędów, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;</li> <li>• Potencjalne ryzyko sfalszowania badań;</li> <li>• Inne.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznane</b>	<p>Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;</li> <li>• Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.</li> </ul>

Tabela 52.  
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>1. Czy założenia przeglądu były przedstawione „a priori”?</b></p> <p>Pytanie badawcze i kryteria włączenia powinny być ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu. <i>Ważne: Aby zaznaczyć „tak” w dokumencie musi znaleźć się odwołanie do protokołu, zatwierdzenie poprawności etycznej lub wcześniej opisane/opublikowane cele badania.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>2. Czy wybór badań do przeglądu i ekstrakcja danych były przeprowadzane przez dwóch niezależnych analityków?</b></p> <p>Wyniki badań powinny być ekstrahowane przez co najmniej 2 niezależnych analityków, a wszystkie niezgodności powinny być ustalane za pomocą konsensusu. <i>Ważne: 2 osoby powinny przeprowadzać selekcję badań, 2 osoby powinny przeprowadzać ekstrakcję wyników, ostateczny wynik powinien być ustalony na drodze konsensusu lub na zasadzie sprawdzenia poprawności przez drugiego analityka</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>3. Czy przeprowadzono obszerne przeszukiwanie literatury?</b></p> <p>Przeszukanie co najmniej dwóch elektronicznych źródeł danych. W treści przeglądu powinny być zawarte nazwy użytych baz danych (np. Central, EMBASE, MEDLINE) oraz daty przeszukań (rok). Należy też podać słowa kluczowe / definicje MESH oraz, jeśli to możliwe, pełną strategię wyszukiwania. Przeszukanie powinno być uzupełnione o aktualne dane, przeglądy, podręczniki, specjalistyczne rejestry, stanowiska ekspertów w danej dziedzinie, oraz poprzez przegląd referencji w odnalezionych badaniach. <i>Ważne: Jeśli co najmniej 2 bazy danych zostały użyte do wyszukiwania, plus jedno źródło dodatkowe, zaznacz „tak” (Cochrane register/Central liczą się jako 2 bazy, „szara literatura” liczy się jako źródło dodatkowe).</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>4. Czy status publikacji był brany pod uwagę jako kryterium włączenia?</b></p> <p>Autorzy powinni określić, czy przeszukiwanie było przeprowadzone niezależnie od statusu publikacji i czy jakiegokolwiek prace były wykluczane z powodu statusu lub języka w jakim była pisana. <i>Ważne: Jeżeli w przeglądzie podkreślono, że przeszukiwano także „szarą” lub niepublikowaną literaturę, zaznacz „tak”</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>5. Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?</b></p> <p>Autorzy powinni przedstawić listę wszystkich badań włączonych i wykluczonych.  <i>Ważne: Akceptowalne jest umieszczenie badań wykluczonych w referencjach. Jeżeli dostęp do listy badań przedstawiono w formie linku do strony internetowej, ale odnośnik nie działa – zaznacz „nie”.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Tak  <input type="checkbox"/> Nie  <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć  <input type="checkbox"/> Nie dotyczy</p>
<p><b>6. Czy przedstawiono charakterystyki włączonych badań?</b></p> <p>Charakterystyki powinny być przedstawione w formie zbiorczej (np. w tabeli) i zawierać informacje na temat uczestników badania, interwencji i wyników. Charakterystyki wszystkich włączonych badań powinny zawierać zakres istotnych informacji np. wiek pacjenta, rasę, płeć, istotne dane społeczno-ekonomiczne, stan choroby, jej czas trwania i nasilenie, a także informacje o chorobach współistniejących.  <i>Ważne: Format charakterystyk inny niż tabela jest akceptowalny, o ile wszystkie istotne informacje są zawarte.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Tak  <input type="checkbox"/> Nie  <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć  <input type="checkbox"/> Nie dotyczy</p>
<p><b>7. Czy jakość włączonych badań została oceniona i udokumentowana?</b></p> <p>Metody oceny badań powinny być przedstawione „a priori”.  <i>Ważne: Do oceny badań można użyć narzędzi oceny jakości takich jak skala Jadad, oszacowanie ryzyka błędu, analiza wrażliwości itd. lub opisu jakości poszczególnych elementów badania. Rezultat należy podać dla każdego badania osobno (opisanie jako „wysoka” lub „niska” jakość jest akceptowalne).</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Tak  <input type="checkbox"/> Nie  <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć  <input type="checkbox"/> Nie dotyczy</p>
<p><b>8. Czy jakość metodologiczna włączonych badań została wzięta pod uwagę przy formułowaniu wniosków z przeglądu?</b></p> <p>We wnioskach należy wziąć pod uwagę jakość metodologiczną badań; ocena jakości powinna też być wyraźnie podkreślona przy formułowaniu zaleceń.  <i>Ważne: Akceptowalne jest zdanie „Należy ostrożnie interpretować uzyskanie wyniki w związku z niską jakością włączonych badań”. Nie można zaznaczyć „tak”, jeżeli w pytaniu 7 zaznaczono „nie”.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Tak  <input type="checkbox"/> Nie  <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć  <input type="checkbox"/> Nie dotyczy</p>
<p><b>9. Czy metody użyte w celu uzyskania łącznych wyników badań są odpowiednie?</b></p> <p>Dla wyników skumulowanych należy wykonać test, w celu oszacowania homogeniczności badań (np. test zgodności Chi-kwadrat dla homogeniczności, I<sup>2</sup>). Jeżeli istnieje heterogeniczność, należy użyć modelu z efektem zmiennym (random-effect model) i/lub rozważyć kliniczną stosowność kumulacji wyników.  <i>Ważne: Zaznacz „tak” jeśli heterogeniczność jest wspomniana lub opisana (np. jeśli znajduje się informacja że, wyniki nie mogą być kumulowane ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami).</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Tak  <input type="checkbox"/> Nie  <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć  <input type="checkbox"/> Nie dotyczy</p>
<p><b>10. Czy w przeglądzie znalazła się ocena prawdopodobieństwa błędu?</b></p> <p>Ocena błędu publikacji powinna być przedstawiona zarówno w formie graficznej (np. wykres lejkowy; funnel plot) i/lub wynik testu statystycznego (np. test regresji Eggera, Hedgesa-Olkena).  <i>Ważne: Jeżeli w przeglądzie nie zawarto testu statystycznego lub wykresu lejkowego, zaznacz „nie”. Jeśli autorzy podkreślili, że błąd publikacji nie może być oceniony z powodu małej liczby włączonych badań (&lt;10), zaznacz „tak”.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Tak  <input type="checkbox"/> Nie  <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć  <input type="checkbox"/> Nie dotyczy</p>
<p><b>11. Czy w przeglądzie wspomniano o konflikcie interesów?</b></p> <p>Autorzy powinni jasno określić potencjalne źródła finansowania, zarówno odnoszące się do ocenianego przeglądu jak i do poszczególnych badań włączonych do przeglądu.  <i>Ważne: Jeżeli autorzy wskazują źródło finansowania / wsparcia dla przeglądu systematycznego oraz dla wszystkich włączonych badań, zaznacz „tak”.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Tak  <input type="checkbox"/> Nie  <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć  <input type="checkbox"/> Nie dotyczy</p>

## A.9. Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy

Tabela 53.  
Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy

Skala	Opis skali	MICD	Poprawę oznacza wynik	Informacje o walidacji pacjentów
<b>EQ-5D</b>	<p>Kwestionariusz EQ-5D jest uniwersalnym narzędziem do oceny stanu zdrowia. Składa się z dwóch części. Pierwsza składa się z pięciu obszarów: troska o siebie, sprawność fizyczna, codzienna aktywność (obowiązki domowe, praca, wypoczynek, nauka, rodzina), lęk/depresja oraz ból/dyskomfort. Każdą z wymienionych kategorii można ocenić na jednym z trzech (EQ-5D-3L) lub pięciu poziomów (EQ-5D-5L), stawiając krzyżyk w okienku odpowiednim dla danego poziomu.</p> <p>Wynik: pięciocyfrowa liczba (jedna cyfra odpowiada kolejno każdej z domen), którą można przeliczyć za pomocą predefiniowanego algorytmu na wartość mieszczącą się w granicach 0–1.</p> <p>Druga część kwestionariusza zawiera skalę VAS, na której pacjent zaznacza swoją ocenę stanu zdrowia. (EQ-VAS) Wynik: od 0 do 100</p>	<b>0.019*</b> [95% CI: 0.014; 0.025] [53]	rosnący	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci z chorobami CV (10 badań, n=66)</p> <p><u>Wyniki:</u> Średnia wartość EQ-5D mieściła się w granicach od 0,24 (SD 0,39) do 0,90 (SD 0,16). Punkty VAS raportowane były w granicach od 37 (SD 21) do 89 (SD nieznane).</p> <p>Stratyfikacja punktów EQ-5D ze względu na nasilenie niewydolności serca pokazała, że wartość punktowa maleje wraz ze wzrostem nasilenia choroby. Wynik wynosił średnio 0,78 (SD 0,18) punktów dla podgrupy z umiarkowanym nasileniem i 0,51 (SD 0,21) w przypadku poważnego nasilenia choroby.</p> <p>Podobne wyniki uzyskano w przypadku pacjentów z dławicą piersiową: 0,80 (SD 0,05) punktów w podgrupie z umiarkowanym nasileniem; 0,45 (SD 0,22) w przypadku poważnego nasilenia choroby.</p> <p>Powyższe wyniki potwierdzają walidację i rzetelność skali EQ-5D w obszarze CV. [54]</p>
<b>MAQ (Medication Adherence Questionnaire)</b>	<p>Kwestionariusz MAQ to 8-elementowe narzędzie używane w celu oceny adhezji terapeutycznej. Pytania 1–7 odnoszą się do przestrzegania zaleceń lekarskich; pacjenci mogą zaznaczyć „tak” (1 punkt) lub „nie” (0 punktów). Z kolei 8. pytanie (również dotyczące adhezji) daje możliwość wyboru jednej z pięciu odpowiedzi (przynajmniej od 0 punktów (nigdy/rzadko) do 4 punktów (cały czas)).</p>	BD	rosnący	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci z NT (1 badanie, n=1367)</p> <p>W badaniu wykazano istotny związek pomiędzy wynikiem w skali MAQ a kontrolą BP (test zgodności Chi-kwadrat 6,6; p&lt;0,05). Przyjmując punkt odcięcia &lt;6, czułość pomiaru identyfikującego pacjentów z niskim ciśnieniem krwi została oszacowana na 93%, a swoistość na 53%. [55]</p>

BD – brak danych; MICD - minimalnie istotna klinicznie różnica;  
\*Wartość związana z polepszeniem wyniku testu wysiłkowego o 1 minut