



IGNORANTIA NOCET

Teldipin[®] (lek złożony: telmisartan+amlodypina)
stosowany w leczeniu zastępczym dorosłych chorych
z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio
kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny
w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
KRKA Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 28.05.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

28 maja 2018 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.7.2018.MZ.5. Pierwotnie analiza została zakończona 14.02.2018 roku

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opis i opracowywanie wyników; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji; ⊗ Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników; ⊗ Kontrola obliczeń; ⊗ Opis dodatkowego bezpieczeństwa; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opis wyników; ⊗ Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis dodatkowego bezpieczeństwa.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy KRKA Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	17
3. Przegląd systematyczny	20
3.1. Źródła danych	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	21
3.3.1. Strategia wyszukiwania	21
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	22
3.3.3. Badania włączone	23
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	26
3.4.1. Strategia wyszukiwania	26
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	27
3.4.3. Badania włączone	29
3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora	34
3.5.1. Strategia wyszukiwania	34
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	35
3.5.3. Badania włączone	36

3.6. Ocena jakości badań.....	39
3.7. Charakterystyka włączonego opracowania wtórnego – przeglądu systematycznego	39
3.8. Włączone badania pierwotne	42
3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	42
3.8.2. Punkty końcowe	54
3.8.3. Ocena w skali GRADE	61
3.8.4. Ocena homogeniczności	62
3.8.5. Ekstrakcja danych	77
3.8.6. Ocena jakości informacji	77
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	82
3.10. Ocena skuteczności TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC) – porównanie pośrednie	85
3.10.1. Odpowiedź na leczenie	86
3.11. Ocena bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC) – porównanie pośrednie	101
3.11.1. Zdarzenia niepożądane	101
3.12. Ocena skuteczności TELM+AMLO (FDC) vs TELM lub AMLO (MONO) – porównanie bezpośrednie	106
3.12.1. Odpowiedź na leczenie	106
3.13. Ocena bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC) vs TELM lub AMLO (MONO) – porównanie bezpośrednie	116
3.13.1. Zgony	117

3.13.2. Działania niepożądane	118
3.13.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem .	121
3.13.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	121
3.13.5. Zdarzenia niepożądane.....	124
3.14. Długookresowa ocena skuteczności TELM+AMLO (FDC).....	136
3.14.1. Odpowiedź na leczenie	136
3.15. Długookresowa ocena bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC).....	139
3.15.1. Zgony.....	140
3.15.2. Działania niepożądane	140
3.15.3. Zdarzenia niepożądane możliwie/prawdopodobnie związane z leczeniem	141
3.15.4. Zdarzenia niepożądane.....	142
3.16. Ocena biorównoważności TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC)	145
3.17. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	148
3.18. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	149
3.18.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	149
3.18.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	157
3.18.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez FDA	158
3.18.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	159
4. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.....	161
5. Ograniczenia.....	164

6.	Podsumowanie i wnioski końcowe	166
7.	Dyskusja	174
8.	Załączniki	180
8.1.	Strategia wyszukiwania w bazach głównych	180
8.2.	Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	181
8.3.	Zakończone (nieopublikowane), planowane lub trwające badania kliniczne	182
8.4.	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	184
8.4.1.	TEAMSTA-5.....	184
8.4.2.	TEAMSTA-10.....	188
8.4.3.	TEAMSTA Severe HTN.....	192
8.4.4.	TEAMSTA Diabetes	195
8.4.5.	TEAMSTA-5 follow-up.....	198
8.4.6.	TEAMSTA-10 follow-up.....	201
8.4.7.	TEAMSTA Protect I.....	204
8.4.8.	Littlejohn 2009.....	207
8.5.	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	211
8.6.	Skale oceny jakości badań	217
8.7.	Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	223
8.8.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	224
9.	Spis tabel	226

10. Spis rysunków	231
11. Bibliografia	232

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABPM	ang. <i>ambulatory blood pressure monitoring</i> – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego
ACE-I	ang. <i>angiotensin converting enzyme inhibitor</i> – inhibitor konwertazy angiotensyny
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMLO	amlodypina
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARB	ang. <i>angiotensin receptor blocker</i> – antagonist receptoru angiotensyny II (sartan)
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu
AUC _{0-∞}	ang. <i>area under the curve, from time 0 to infinity</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do nieskończoności
AUC _t	ang. <i>area under the plasma concentration, time curve from time zero to the last measurable activity</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BNP	ang. <i>brain natriuretic peptide</i> – mózgowy peptyd natriuretyczny
CCB	ang. <i>calcium channel blocker</i> – antagonist kanału wapniowego
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
C _{max}	ang. <i>peak concentration</i> – maksymalne stężenie leku we krwi
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DBP	ang. <i>diastolic blood pressure</i> – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FC	ang. <i>free-drug combinations</i> – stosowanie oddzielnych preparatów w ramach terapii skojarzonej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDC	ang. <i>fixed-dose combinations</i> – lek złożony

Skrót	Rozwinięcie
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
Hs-cTnI	ang. <i>High-sensitive Troponin I</i> – troponina sercowa I oznaczana metodami o wysokiej czułości
Hs-cTnT	ang. <i>High-sensitive Troponin T</i> – troponina sercowa T oznaczana metodami o wysokiej czułości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HYDRO	hydrochlorotiazyd
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JNC 7	ang. <i>The Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i> – siódmy raport Narodowego Komitetu ds. Wykrywania, Prewencji i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LOCF	ang. <i>last-observation-carried-forward</i> – analiza danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MONO	monoterapia
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NT-proBNP	ang. <i>N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide</i> – N-końcowy prohormon mózgowego peptydu natriuretycznego
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – klasyfikacja niewydolności serca wydana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OLM	olmesartan
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka

Skrót	Rozwinięcie
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PLC	placebo
PPAR	ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors</i> – receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RRA	układ renina-angiotensyna-aldosteron
SBP	ang. <i>systolic blood pressure</i> – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi
SCORE	ang. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i> – ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowego
TELM	telmisartan
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TRAE	ang. <i>treatment-related adverse events</i> – zdarzenia niepożądane możliwie/prawdopodobnie związane z leczeniem
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) względem telmisartanu oraz amlodypiny podawanych w takich samych dawkach co produkt leczniczy Teldipin® w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej, w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

W ramach głównej analizy, skuteczność i bezpieczeństwo oceniono na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego telmisartanu (TELM) i amlodypiny (AMLO) (FDC¹) względem TELM+AMLO (FC²).

Analizę uzupełniono o wyniki badań klinicznych, w oparciu o wyniki których dokonano oceny interwencji badanej na podstawie:

- ⊕ porównania bezpośredniego skuteczności i bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC) vs TELM lub AMLO (MONO);
- ⊕ długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC);
- ⊕ analizy biorównoważności TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC).

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Przedmiotem niniejszej analizy jest lek złożony (telmisartan+amlodypina) w postaci tabletek podawanych doustnie stosowanych (zgodnie z *ChPL*³ Teldipin®) w leczeniu zastępczym

¹ ang. *fixed-dose combinations* – lek złożony

² ang. *free-drug combinations* – stosowanie oddzielnych preparatów w ramach terapii skojarzonej

³ *Charakterystyka Produktu Leczniczego*

dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Analiza biorównoważności została przeprowadzona względem telmisartanu (produkt leczniczy Micardis®) i amlodypiny (produkt leczniczy Norvasc®) stosowanych w ramach terapii skojarzonej w oddzielnych preparatach z wykorzystaniem podstawowych parametrów farmakokinetycznych kluczowych do jej stwierdzenia.

Podczas **oceny skuteczności i bezpieczeństwa** opiniowaną technologię porównywano z telmisartanem oraz amlodypiną podawanymi w takich samych dawkach co produkt leczniczy Teldipin® w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (porównanie pośrednie) lub monoterapii (porównanie bezpośrednie) przy wykorzystaniu kluczowych dla analizy punktów końcowych. Włączano do niej badania eksperymentalne, obserwacyjne oraz badania jednoramienne (długookresowe przedłużenia badań).

WYNIKI

W I etapie przeglądu systematycznego analizy włączono 1 przegląd systematyczny (*Neldam 2013*) spełniający kryterium populacji i interwencji. Włączony przegląd systematyczny nie dostarcza wystarczających danych na podstawie których możliwe jest wykonanie porównania interwencji badanej (TELM+AMLO w postaci leku złożonego) względem przyjętego komparatora (TELM+AMLO w ramach terapii skojarzonej). Podjęto zatem decyzję o konieczności przeprowadzenia kolejnego etapu przeszukiwania baz.

W II i III etapie przeglądu systematycznego włączono:

W celu oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa:

- ⊕ badania eksperymentalne dla TELM+AMLO (FDC) – 4 badania randomizowane, podwójnie zaślepione (*TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10*, *TEAMSTA Severe HTN* oraz *TEAMSTA Diabetes*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leku złożonego (TELM+AMLO) z monoterapią AMLO i/lub TELM;
 - ⊕ badania długookresowe dla TELM+AMLO (FDC) – 2 otwarte, jednoramienne badania *TEAMSTA-5 follow-up* oraz *TEAMSTA-10 follow-up* oraz 1 badanie randomizowane *TEAMSTA Protect I* (z uwagi na kryteria włączenia do analizy wykorzystano wyłącznie dane dla grupy TELM+AMLO);
-

- ⊕ badanie dla komparatora, czyli TELM+AMLO (FC) – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *Littlejohn 2009* (publikacje *Littlejohn 2009* oraz *Littlejohn 2009a*).

Homogeniczność włączonych do analizy badań pierwotnych została oceniona jako wysoka.

W ramach analizy długookresowego profilu bezpieczeństwa zaprezentowano również wyniki z niepublikowanego badania *NCT00618774*, włączonego do analizy na wniosek AOTMiT (uwaga z pisma OT.4330.7.2018.MZ.5.). Całkowity okres obserwacji wynosił 56 tygodni. W badaniu oceniano 2 schematy dawkowania leku: TELM40+AMLO5 (FDC) oraz TELM80+AMLO5 (FDC).

Dodatkowo włączono publikacje zawierające dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC), opublikowane na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: *ChPL Teldipin®*, publikacje *EMA PRAC⁴ 2017*, *FDA⁵ 2011*, *FDA 2018* dane z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), a także 1 dokument wydany przez EMA – *Assessment report 2010* dla leku Twynsta⁶, na podstawie którego przedstawiono ocenę biorównoważności porównywanych interwencji oraz oceniono stosunek korzyści do ryzyka.

Biorównoważność

Na podstawie wyników badań 1235.3 i 1235.4 wykazano biorównoważność porównywanych produktów leczniczych. Wnioski oparto na ocenie parametrów kluczowych do stwierdzenia biorównoważności leków: AUC_{∞} , AUC_t oraz C_{max} .

Skuteczność kliniczna

Udowodniono, iż Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) jest skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Wykazano porównywalną skuteczność interwencji badanej względem kontrolnej (TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC)) oraz znamienne przewagę stosowania

⁴ EMA – ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków; PRAC – ang. *Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

⁵ ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

⁶ lek Teldipin® stanowi odpowiednik dla centralnie zarejestrowanego leku Twynsta®

schematu dwulekowego TELM+AMLO nad monoterapią AMLO lub TELM dla kluczowych efektów zdrowotnych, czyli oceny odpowiedzi na leczenie.

Oceny skuteczności leczenia dokonano na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych określających odpowiedź na leczenie. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż skuteczność terapii TELM+AMLO (FDC) jest porównywalna ze skutecznością terapii TELM i AMLO podawanych w tych samych dawkach w postaci leczenia skojarzonego przy zastosowaniu odrębnych preparatów, natomiast wyniki porównania bezpośredniego wskazują na przewagę skuteczności terapii TELM+AMLO (FDC) nad monoterapią AMLO lub TELM. Dostępne wyniki z przedłużeń badań *TEAMSTA-5 follow-up* i *TEAMSTA-10 follow-up* oraz z badania *TEAMSTA Protect I* pozwalają wnioskować o długookresowej, utrzymującej się skuteczności terapii TELM+AMLO (FDC).

Bezpieczeństwo

Analiza częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) stosowanego w leczeniu chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

Na podstawie wykonanego porównania pośredniego (ocena częstości występowania zdarzenia niepożądanego jakim był obrzęk obwodowy) wskazuje się na brak różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do stosowania TELM+AMLO (FDC) względem TELM+AMLO (FC). Ponadto, szeroka analiza profilu bezpieczeństwa wykonana na podstawie wszystkich danych z odnalezionych badań klinicznych, pozwalała wnioskować o korzystnym profilu bezpieczeństwa leku złożonego TELM+AMLO w populacji docelowej. Nie wskazano natomiast nieopisanych uprzednio niepokojących przypadków działań czy zdarzeń niepożądanych, które stanowiłyby nowe ryzyko dla stosowania tej terapii.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie *ChPL Teldipin®*, *EMA PRAC 2017*, *FDA 2018*, *FDA 2011* oraz danych pochodzących z bazy ADRReports wskazuje na zwiększone ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych wynikających z zastosowania telmisartanu i amlodypiny, m.in. łuszczyca, nowotworów, posocznicy oraz zaburzeń układu nerwowego. W związku z tym zaleca się ściśle monitorowanie chorych przez cały okres trwania terapii.

Jednakże, do tej pory nie wykazano związku przyczynowo skutkowego między stosowaniem telmisartanu a wystąpieniem łuszczycy lub jej zaostrzeniem, a także związku między stosowaniem leków z grupy ARB a ryzykiem rozwoju nowotworów.

Natomiast na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2010 roku dla leku Twynsta® **stosunek korzyści do ryzyka** stosowania leku złożonego telmisartan+amlodypina u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym **oceniono jako korzystny**. Informacje zawarte w tym dokumencie wskazują na występowanie udowodnionych korzyści terapeutycznych stosowania leku Teldipin®.

WNIOSKI

Analiza skuteczności produktu leczniczego Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) względem telmisartanu oraz amlodypiny podawanych w takich samych dawkach co produkt leczniczy Teldipin® w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej, wykazała porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo interwencji badanej (TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC)) oraz zniemną przewagę stosowania schematu TELM+AMLO nad monoterapią AMLO lub TELM dla kluczowych efektów zdrowotnych. Co więcej uzupełniające dane na temat skuteczności leku jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania produktu leczniczego Teldipin®, również w dłuższym (26-, 34- oraz 56-tygodniowym) horyzoncie czasowym.

Lek Teldipin® to złożony produkt leczniczy składający się z dwóch agonistycznie działających substancji czynnych. To lek o wysokiej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, stanowiący istotną alternatywę dla obecnie stosowanych leków w leczeniu chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Nadciśnienie tętnicze stanowi jednostkę chorobową o szerokim rozpowszechnieniu. Dodatkowo, monoterapia okazuje się często niewystarczająca, w związku z tym w celu osiągnięcia prawidłowej wartości ciśnienia tętniczego, leczenie wymaga zastosowania terapii wielolekowej. Leczenie chorych z nadciśnieniem tętniczym powinno stanowić terapię zindywidualizowaną oraz ściśle dostosowywaną do chorego m.in. ze względu na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby współistniejące, dlatego ważne jest umożliwienie dostępu chorego do wszelkich możliwych połączeń leków, tak aby mógł przyjmować terapie wykazujące u niego najwyższą możliwą skuteczność przy jak najlepszej jej tolerancji. Objęcie refundacją leku Teldipin® umożliwi zapewnienie szerszego dostępu do leków złożonych połączeń ARB+CCB.

Potrzeba finansowania większej liczby preparatów złożonych, w których w skład wchodzi kilka substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym stanowi problem szeroko poruszany na całym świecie. Jest to jednoznacznie związane z obserwowanym i szeroko udokumentowanym problemem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*), wynikającym z konieczności stosowania wielu różnych leków przez chorych (tzw. wielolekowości). Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych stanowi najpoważniejszą przyczynę niezadowalających efektów leczenia nadciśnienia. Natomiast poprawa przestrzegania zaleceń lekarskich przekłada się na zwiększenie kontroli ciśnienia tętniczego we krwi.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) [29] celem analizy klinicznej dla leku Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u chorych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie przeprowadzonego wnioskowania wykonanego w ramach Analizy problemu decyzyjnego (APD) [6] jako komparator dla wnioskowanej interwencji – telmisartan+amlodypina (TELM+AMLO) podawane w postaci leku złożonego (FDC, ang. *fixed-dose combinations*), przyjęto w analizowanej populacji chorych, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych jest telmisartan oraz amlodypina podawane w takich samych dawkach co produkt leczniczy Teldipin® w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (FC, ang. *free-drug combinations*).

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
-

-
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊕ metodyki badań;
 - ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
-

-
- ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [6], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁷ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB.

⁷ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2 i 3.4.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (telmisartan, amlodypina). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL⁸).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach

⁸ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH⁹ i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazw handlowych interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 8.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 8.2.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁰ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których stosowane jest leczenie zastępcze telmisartanem i amlodypiną w takich samych dawkach jak w leku Teldipin®.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z nadciśnieniem tętniczym wtórnym.

⁹ ang. *Medical Subject Headings* – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce

¹⁰ przeglądy spełniające kryteria Cook [5]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Telmisartan i amlodypina – złożony produkt leczniczy podawany doustnie w postaci tabletek. Dawkowanie dla poszczególnych produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ telmisartan w dawce 40 mg lub 80 mg (TELM40 lub TELM80); ⊗ amlodypina w dawce 5 mg lub 10 mg (AMLO5 lub AMLO10). 	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Badania pierwotne, opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 561 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

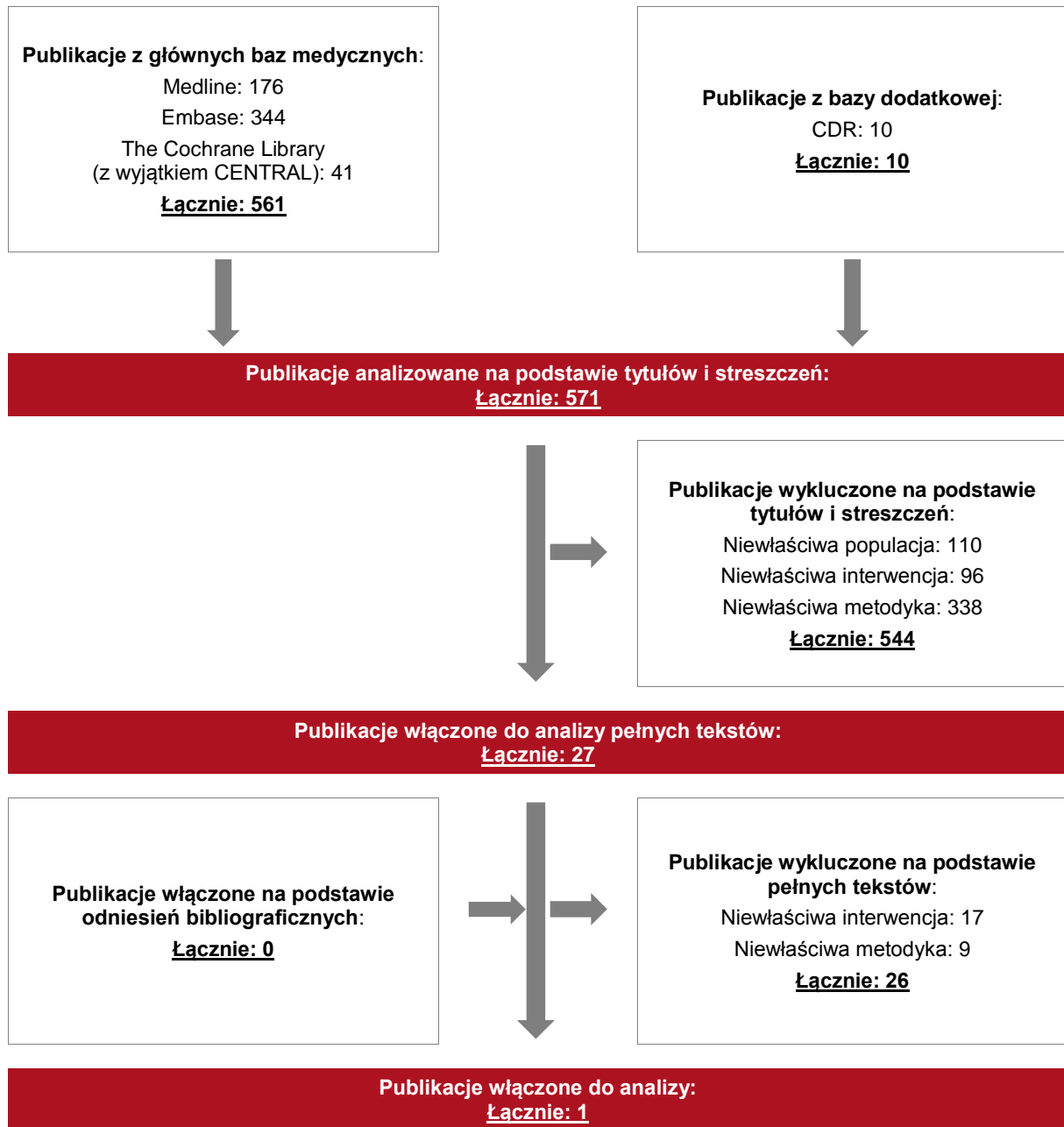
Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 10 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*Neldam 2013* [47]) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego wraz z pełną oceną zostały przedstawione w rozdziale 3.7. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądu systematycznego spełniającego kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż włączony przegląd systematyczny został opublikowany w 2013 roku, w związku z czym mogły pojawić się wyniki badań klinicznych opublikowanych po roku 2013. Co więcej odnaleziony przegląd systematyczny nie dostarcza wystarczających danych na podstawie których możliwe jest wykonanie porównania interwencji badanej (TELM+AMLO w postaci leku złożonego) względem przyjętego komparatora (TELM+AMLO w ramach terapii skojarzonej).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie przedstawiającym preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz (PRISMA, ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses*) (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik

zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.5.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwy substancji czynnej oraz nazwy handlowe interwencji badanej. Ponadto na stronie EMA, z uwagi na bardzo dużą liczbę trafień, zawężono zapytania do populacji (nadciśnienie tętnicze).

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem, a w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących – badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólną referencję.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 8.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 8.2.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których stosowane jest leczenie zastępcze telmisartanem i amlodypiną w takich samych dawkach jak w leku Teldipin®.</p> <p>Komentarz: dopuszczano włączenie badań, w których uczestniczyli chorzy, niezależnie od stosowanego uprzednio leczenia (powyższy zapis wnioskowanej populacji wynika z zapisu w ChPL Teldipin® związanego z funkcjonowaniem leku w praktyce klinicznej, ponieważ powinien on zastąpić terapię skojarzoną tymi samymi lekami o potwierdzonej skuteczności u chorego)¹¹. Niemniej jednak do analizy nie włączano badań przeprowadzonych w grupie chorych, u których wykazano nieskuteczność terapii TELM+AMLO.</p> <p>Komentarz (2): Telmisartan i inni antagoniści receptora angiotensyny II wyraźnie mniej skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u osób innych ras [53]. Odnaleziono również dane literaturowe wskazujące na potencjalne różnice rasowe w odniesieniu do terapii przeciwnadciśnieniowej [14]. Z uwagi na możliwe różnice w skuteczności leczenia uznano, iż właściwym będzie włączanie badań przeprowadzonych na chorych z populacji jak najbardziej zbliżonych do populacji polskiej, tj. badania w których chorzy rasy kaukaskiej stanowili znaczącą większość wszystkich analizowanych osób.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z nadciśnieniem tętniczym wtórnym.</p>

¹¹w ramach wstępnego przeglądu przeprowadzonego w APD nie odnaleziono badań klinicznych u chorych po terapii skojarzonej TELM+AMLO

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Telmisartan i amlodypina – złożony produkt leczniczy podawany doustnie w postaci tabletek. Dawkowanie dla poszczególnych produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ telmisartan w dawce 40 mg lub 80 mg; ⊗ amlodypina w dawce 5 mg lub 10 mg. 	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Terapia skojarzona telmisartanem i amlodypiną podawanymi doustnie w postaci tabletek. Dawkowanie dla poszczególnych produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ telmisartan w dawce 40 mg lub 80 mg; ⊗ amlodypina w dawce 5 mg lub 10 mg. 	Inna niż wymieniona.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (m.in. na podstawie oceny zmian ciśnienia tętniczego); ⊗ ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (na podstawie skali oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego (SCORE, ang. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>)); ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy, opisy przypadków, opracowania pogładowe. Badanie jednoramienne niestanowiące źródła dodatkowych danych, uzupełniających wyniki pochodzące z włączonych badań z grupą kontrolną.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne – długookresowe przedłużenia badań, pozwalające na ocenę interwencji badanej w dłuższym horyzoncie czasowym (dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 100 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	
Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (m.in. na podstawie oceny zmian ciśnienia tętniczego); ⊗ ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (na podstawie skali SCORE); ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	<p>Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.</p> <p>Komentarz:</p> <p>Z uwagi na niższą wiarygodność wyników zamieszczanych na stronach rejestrów badań klinicznych (dane nieopublikowane), wykorzystywano jedyne najważniejsze dane uzupełniające wyniki pochodzące z włączonych do analizy badań klinicznych, które zostały w ograniczony lub niejasny sposób przedstawione w publikacjach do głównych tych badań.</p>	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 718 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 62 publikacje;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 460 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 0 publikacji;

-
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 12 publikacji.

Włączono 4 randomizowane badania kliniczne, w których oceniano terapię TELM+AMLO z zastosowaniem leku złożonego, w populacji chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym:

- ⊕ badanie *TEAMSTA-5* (publikacja *Neldam 2011* [50]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TELM40+AMLO5 (FDC) oraz TELM80+AMLO5 (FDC) względem monoterapii (MONO) AMLO5 lub AMLO10;
- ⊕ badanie *TEAMSTA-10* (publikacja *Neldam 2011a* [48]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TELM40+AMLO10 (FDC) oraz TELM80+AMLO10 (FDC) względem monoterapii AMLO10;
- ⊕ badanie *TEAMSTA Severe HTN* (publikacja *Neutel 2012* [51]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TELM80+AMLO10 (FDC) względem monoterapii TELM80 lub AMLO10 w populacji chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym;
- ⊕ badanie *TEAMSTA Diabetes* (publikacja *Sharma 2012* [52]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TELM80+AMLO10 (FDC) względem monoterapii AMLO10 w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym i współwystępującą cukrzycą typu 2.

Okres obserwacji w powyższych badaniach wynosił 8 tygodni, dlatego też dodatkowo włączono 2 jednoramienne badania eksperymentalne *TEAMSTA-5 follow-up* oraz *TEAMSTA-10 follow-up* (opublikowane w 1 formie publikacji *Neldam 2012* [49]) dotyczące długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii złożonej TELM+AMLO (FDC). W badaniach tych uczestniczyli chorzy uprzednio uczestniczący w randomizowanych badaniach klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*): *TEAMSTA-5* oraz *TEAMSTA-10*. Okres obserwacji wynosił 34 tygodnie. W ramach długookresowej oceny TELM+AMLO włączono również 26-tygodniowe badanie *TEAMSTA Protect I* (publikacja *Jagodzinski 2017* [44]), w którym porównywano terapie złożone TELM80+AMLO10 vs olmesartan (OLM) 40 mg + hydrochlorotiazyd (HYDRO) 25 mg. Ponieważ grupa kontrolna nie stanowiła komparatora w niniejszej analizie, wykorzystano wyłącznie dane dla grupy badanej TELM+AMLO.

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Teldipin®* [53];
- ⊗ *EMA PRAC¹² 2017* [56];
- ⊗ *FDA 2018* [58] oraz *FDA 2011* [57];
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) [54].

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku złożonego telmisartan+amlodypina u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym oceniono na podstawie informacji zawartych w dokumencie wydanym przez EMA w 2010 roku (*Assessment report 2010*) dla leku Twynsta^{®13} [55].

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 badanie kliniczne o numerze NCT03205137, porównujące stosowanie się do zaleceń terapeutycznych w grupie chorych otrzymujących leczenie m.in. TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC). Badanie o charakterze retrospektywnym, według informacji zamieszczonych na stronie rejestru, zostało zakończone w styczniu 2018 roku i obejmuje osoby o narodowości japońskiej. Pomimo różnic etnicznych mogących potencjalnie wpływać na skuteczność terapii, wyniki tego badania mogą być przydatne w ocenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych w odniesieniu do porównywanych interwencji. Szczegółowy opis badania zamieszczono w załączniku 8.3.

Dodatkowo w związku z uwagą AOTMiT zawartą w piśmie OT.4330.7.2018.MZ.5. analiza została uzupełniona o wyniki długookresowej oceny profilu bezpieczeństwa z badania klinicznego przedstawione w rejestrze badań klinicznych, o numerze NCT00618774. Badanie to zostało uwzględnione w analizie pomimo, iż nie spełniało przyjętych kryteriów włączenia. Badanie zostało przeprowadzone na chorych o narodowości japońskiej, posiada status badania zakończonego, a jego metodykę zdefiniowano jako badanie eksperymentalne, otwarte, wieloośrodkowe. Na stronie rejestru badań klinicznych (clinicaltrials.gov) oraz na stronie trials.boehringer-ingenelheim.com (badanie o numerze 1235.16) odnaleziono wyniki

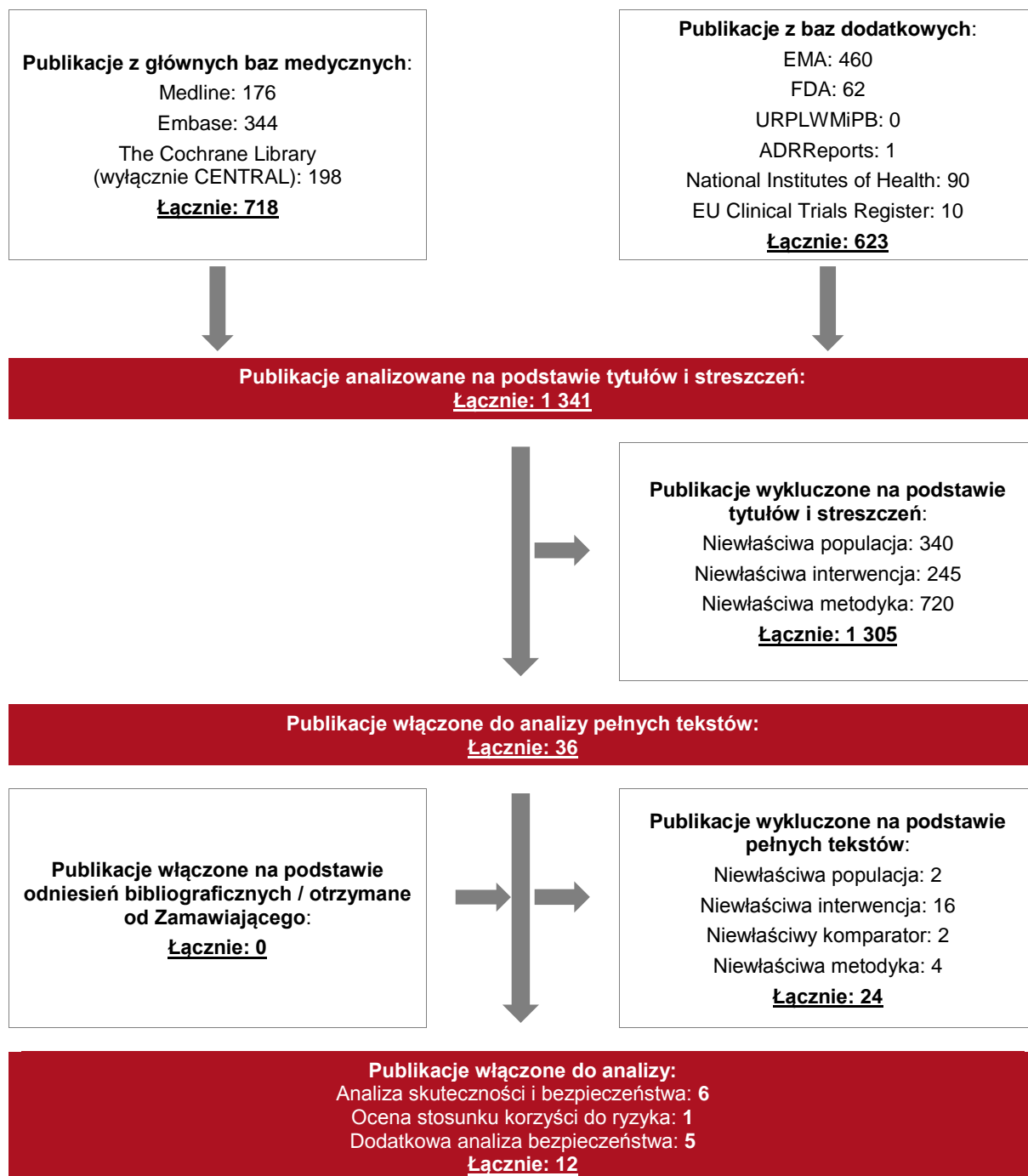
¹² ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

¹³lek Teldipin® stanowi odpowiednik dla centralnie zarejestrowanego leku Twynsta®

pozwalające na długookresową ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji [33, 34]. Przedstawienie wyników tego badania z dostępnych źródeł internetowych pozwoli na uzupełnienia analizy profilu bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC) dla najdłuższego dotychczas analizowanego okresu obserwacji. Całkowity okres obserwacji wynosił 56 tygodni wg informacji na stronie trials.boehringer-ingenelheim.com, natomiast na stronie rejestru badań klinicznych wyniki zaprezentowano dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie. W badaniu oceniano 2 schematy dawkowania leku: TELM40+AMLO5 (FDC) oraz TELM80+AMLO5 (FDC). Skrócony opis badania zamieszczono w załączniku 8.3, natomiast szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 3.15.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.5.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora

W II etapie wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio porównanie interwencji badanej z wybranym komparatorem: TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC). W tym celu przeprowadzono III etap wyszukiwania, w którym podjęto próbę odnalezienia badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z wykorzystaniem randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w II etapie przeglądu systematycznego.

3.5.1. Strategia wyszukiwania

Ponieważ w II etapie przeglądu zastosowano szeroką strategię umożliwiającą wyszukiwanie wszystkich badań, w których oceniano terapię z udziałem telmisartanu oraz amlodypiny, w III etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.5.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie wszystkich randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano TELM+AMLO podawane w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej, które poprzez wspólną referencję z badaniami odnalezionymi w II etapie wyszukiwania (amlodypina lub telmisartan podawane w monoterapii (okres obserwacji – 8 tygodni) lub też olmesartan+hydrochlorotiazyd (okres obserwacji – 26 tygodni) pozwoliłyby na przeprowadzenie porównania pośredniego: TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC).

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 8.1.

3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których stosowane jest leczenie zastępcze telmisartanem i amlodypiną w takich samych dawkach jak w leku Teldipin®.</p> <p>Komentarz: dopuszczano włączenie badań, w których uczestniczyli chorzy, niezależnie od stosowanego uprzednio leczenia (powyższy zapis wnioskowanej populacji wynika z zapisu w ChPL Teldipin® związanego z funkcjonowaniem leku w praktyce klinicznej, ponieważ powinien on zastąpić terapię skojarzoną tymi samymi lekami o potwierdzonej skuteczności u chorego)¹⁴. Niemniej jednak do analizy nie włączano badań przeprowadzonych w grupie chorych, u których wykazano nieskuteczność terapii TELM+AMLO.</p> <p>Komentarz (2): Telmisartan i inni antagoniści receptora angiotensyny II wyraźnie mniej skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u osób innych ras [53]. Odnaleziono również dane literaturowe wskazujące na potencjalne różnice rasowe w odniesieniu do terapii przeciwnadciśnieniowej [14]. Z uwagi na możliwe różnice w skuteczności leczenia uznano, iż właściwym będzie włączanie badań przeprowadzonych na chorych z populacji jak najbardziej zbliżonych do populacji polskiej, tj. badania w których chorzy rasy kaukaskiej stanowili znaczącą większość wszystkich analizowanych osób.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z nadciśnieniem tętniczym wtórnym.
Interwencja	<p>Terapia skojarzona telmisartanem i amlodypiną podawanymi doustnie w postaci tabletek.</p> <p>Dawkowanie dla poszczególnych produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ telmisartan w dawce 40 mg lub 80 mg; ⊗ amlodypina w dawce 5 mg lub 10 mg. 	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p>Leki podawane w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ telmisartan w dawce 80 mg; ⊗ amlodypina w dawce 5 mg lub 10 mg. <p>Leki podawane w postaci preparatu złożonego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ olmesartan w dawce 40 mg + hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg. 	Niezgodny z założonymi.

¹⁴w ramach wstępnego przeglądu przeprowadzonego w APD nie odnaleziono badań klinicznych u chorych po terapii skojarzonej TELM+AMLO

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, zbieżne z ocenianymi w badaniach włączonych w II etapie przeglądu tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (m.in. na podstawie oceny zmian ciśnienia tętniczego); ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania, w których udział brało co najmniej 100 chorych w grupie o okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 718 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

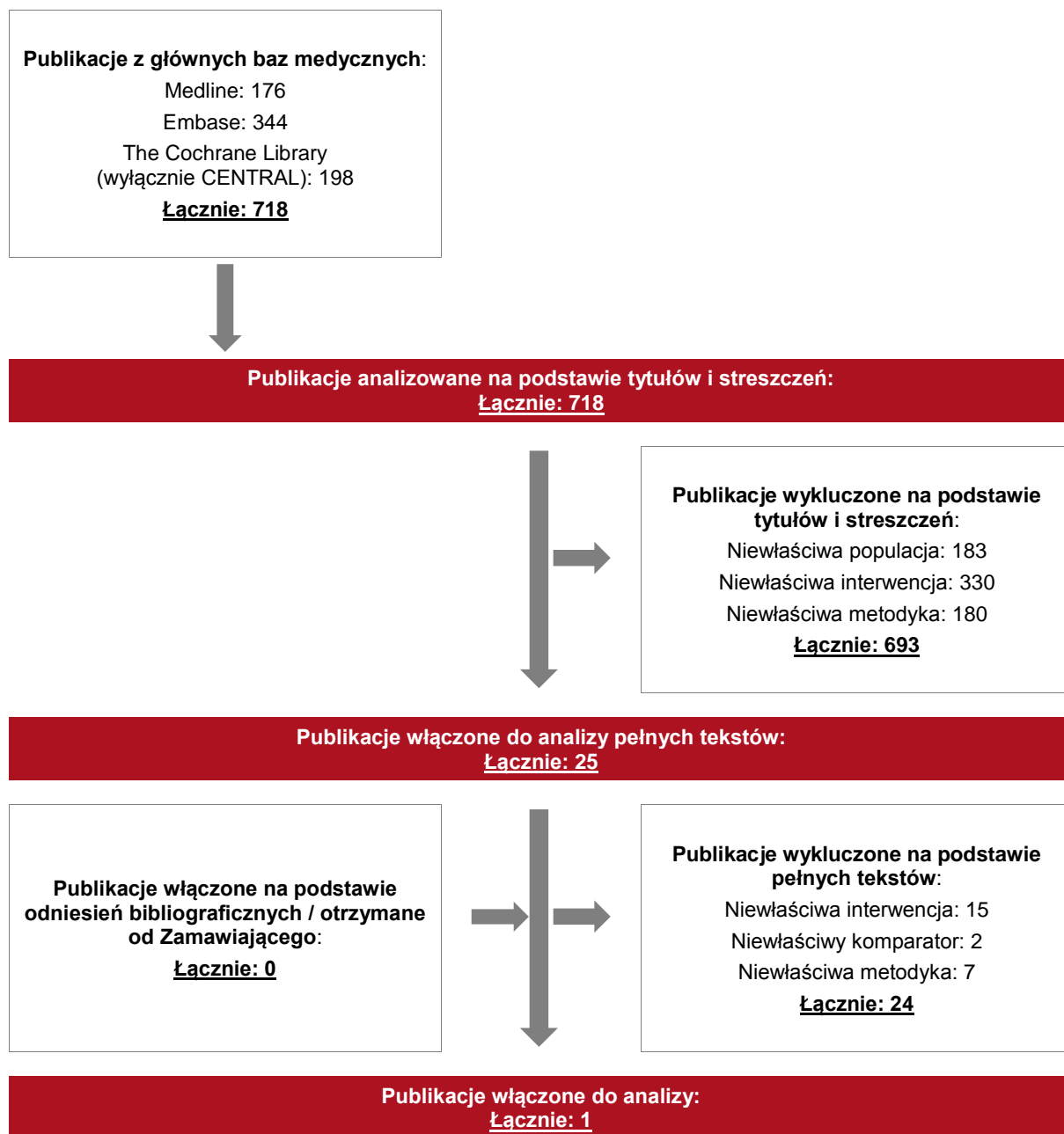
Po przeprowadzonej selekcji pełnych tekstów publikacji do analizy włączono 1 badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie *Littlejohn 2009* [45], w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej TELM+AMLO względem monoterapii TELM lub AMLO lub względem placebo (PLC) u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. W badaniu analizowano 16 grup, w których oceniano różne kombinacje dawek TELM i AMLO. W celu przeprowadzenia porównania pośredniego włączono grupy chorych, w których stosowano TELM+AMLO (FC) w dawkach 40 mg + 5 mg, 80 mg + 5 mg, 40 mg + 10 mg oraz 80 mg + 10 mg oraz grupy, w których stosowano monoterapię AMLO 5 mg i AMLO 10 mg i TELM 80 mg.

Ponadto, włączono dodatkową publikację do tego badania – publikacja *Littlejohn 2009a* [46], w której oceniano populację chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym. Uwzględniając wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego krwi, uznano, iż najbardziej właściwym będzie wykorzystanie wyników z tej publikacji do przeprowadzenia porównania pośredniego z wynikami dla chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym analizowanych w ramach badania *TEAMSTA Severe HTN*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na

diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.5.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III



3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [5]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [31]. W załączniku 8.6 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 49 i Tabela 50).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [16]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE¹⁵ (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [27]. W załączniku 8.6 przedstawiono wzory skali (Tabela 52).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [16]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 8.6 (Tabela 54).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [12] (Tabela 53 w załączniku 8.6).

3.7. Charakterystyka włączonego opracowania wtórnego – przeglądu systematycznego

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji przedstawione w rozdziale 3.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączony do niniejszej analizy przegląd systematyczny to *Neldam 2013*.

Spełnia on 4 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook (brak krytycznej oceny wiarygodności badań). Został zakwalifikowany do kategorii IB według klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii.

¹⁵ ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Przegląd poddano także ocenie w skali AMSTAR – uznano go za przegląd umiarkowanej jakości, gdyż uzyskał 5 z 11 możliwych punktów (nie przeprowadzono kompleksowego przeglądu literatury, w kryteriach włączenia nie odniesiono się do statusu publikacji, nie przedstawiono listy badań włączonych i wykluczonych; ponadto nie oceniono jakości każdego z badań włączonych, a także ryzyka związanego z błędem publikacji (ang. *publication bias*)).

Celem przeglądu *Neldam 2013* było porównanie równoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny względem monoterapii tymi lekami, na podstawie danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym. Do przeglądu włączono 8 randomizowanych badań klinicznych, spośród których 4 spełniają kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10*, *TEAMSTA Severe HTN* i *TEAMSTA Diabetes*).

Analizę w przeglądzie wykonano w oparciu o wyniki badań oceniających TELM+AMLO podawanych w postaci leku złożonego (wyjątek stanowiło tylko badanie *Littlejohn 2009*, w którym oceniano terapię skojarzoną). Wyniki analizy wykonanej przez autorów przeglądu wskazują, iż u wielu chorych istnieje możliwość osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego w szybszym czasie, stosując terapię dwulekową w postaci leku złożonego (AMLO i TELM), po niepowodzeniu leczenia każdym z tych leków w monoterapii. Uzyskana dzięki temu wczesna kontrola ciśnienia tętniczego pozytywnie wpływa na redukcję występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Na podstawie informacji przedstawionych w opracowaniu *Neldam 2013* niemożliwe było przeprowadzenie wnioskowania dotyczącego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii TELM+AMLO podawanej w postaci leku złożonego względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami TELM oraz AMLO.

Szczegółową charakterystykę włączonego przeglądu systematycznego, wnioski autorów oraz szczegółową ocenę jego jakości wg skali AMSTAR przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 4.
Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	<i>Neldam 2013</i>
Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR: 5/11
Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Baza badań klinicznych firmy Boehringer Ingelheim (nie podano daty przeszukania)

Badanie	Neldam 2013
Cel przeglądu	Porównanie równoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny względem monoterapii, na podstawie danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym.
Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Do przeglądu włączono 8 badań RCT, w tym 4 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ TEAMSTA-5; ⊗ TEAMSTA-10; ⊗ TEAMSTA Severe HTN; ⊗ TEAMSTA Diabetes.
Wnioski	<p>Analizę w przeglądzie wykonano w oparciu o wyniki badań oceniających TELM+AMLO podawanych w postaci leku złożonego (wyjątek stanowiło tylko badanie Littlejohn 2009, w którym oceniano terapię skojarzoną).</p> <p>Wyniki analizy wskazują, iż u wielu chorych istnieje możliwość osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego, stosując terapię dwulekową w postaci leku złożonego (AMLO i TELM) po niepowodzeniu leczenia każdym z tych leków w monoterapii. Co więcej, wartości te mogą być osiągnięte w szybszym czasie stosując ten rodzaj terapii jako leczenie pierwszego wyboru w porównaniu do monoterapii AMLO lub TELM, a korzyści takiego leczenia utrzymują się po tygodniu jego stosowania. Uzyskana dzięki temu wczesna kontrola ciśnienia tętniczego pozytywnie wpływa na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p>

Tabela 5.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Pytanie	Publikacja Neldam 2013
1. Czy metodyka przeglądu została określona <i>a priori</i> (pytanie badawcze oraz kryteria włączenia i wykluczenia)?	TAK
2. Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez co najmniej 2 analityków (w przypadku niezgodności – decyzja podjęta na drodze konsensusu)?	TAK
3. Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury (≥2 bazy informacji medycznej z przeszukiwanym przedziałem czasowym oraz zapytaniem)?	NIE
4. Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji (poszukiwano także literatury szarej lub danych nieopublikowanych)?	NIE
5. Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	NIE
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	TAK
7. Czy oceniono i udokumentowano jakość każdego z badań włączonych? (np. skala Jadad, ryzyko błędu systematycznego, analiza wrażliwości, ocena opisowa)	NIE
8. Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań? (odpowiedź TAK możliwa wyłącznie w przypadku odpowiedzi TAK na pyt. 7)	NIE MA ZASTOSOWANIA
9. Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	TAK

Pytanie		Publikacja <i>Neldam 2013</i>
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (ang. <i>publication bias</i>) za pomocą metody graficznej lub testu statystycznego, jeśli było to możliwe (≥10 badań włączonych)?	NIE
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów (źródło finansowania przeglądu oraz każdego z włączonych badań)?	TAK
Suma punktów		5
Jakość przeglądu systematycznego		Umiarkowana

Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA
 <5 pkt – przegląd systematyczny niskiej jakości; ≥5 pkt – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości;
 ≥9 pkt – przegląd systematyczny wysokiej jakości

3.8. Włączone badania pierwotne

W III etapie wyszukiwania odnaleziono badanie dla komparatora *Littlejohn 2009*, na podstawie którego możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego z wynikami z badań *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10* oraz *TEAMSTA Severe HTN*. Ponadto, uznano, iż w celu przedstawienia skuteczności terapii TELM+AMLO w szerokiej perspektywie oraz przede wszystkim w celu przedstawienia pełnej oceny profilu bezpieczeństwa terapii, należy zaprezentować wszystkie wyniki pochodzące z badań odnalezionych w II etapie wyszukiwania. Ponadto, przedstawienie wyników z badania *TEAMSTA Diabetes* pozwala na zaprezentowanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji w grupie chorych ze współwystępującą cukrzycą typu 2 (nie odnaleziono badań pierwotnych dla komparatora w tej populacji, na podstawie którego możliwe byłoby wykonanie porównania pośredniego). W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy dodatkowo wykonano porównanie bezpośrednie terapii złożonej TELM+AMLO (FDC) względem monoterapii TELM lub AMLO.

Co więcej, wyniki uzupełniono o dane pochodzące z jednoramiennych przedłużeń badań *TEAMSTA-5* oraz *TEAMSTA-10* oraz z badania *TEAMSTA Protect I* – długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa.

3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Badania eksperymentalne dla TELM+AMLO (FDC)

Do analizy włączono cztery badania randomizowane, podwójnie zaślepienie (*TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10*, *TEAMSTA Severe HTN* oraz *TEAMSTA Diabetes*), w których porównywano

skuteczność i bezpieczeństwo leku złożonego (TELM+AMLO) z monoterapią AMLO i/lub TELM. Wszystkie badania składały się z dwóch etapów, z których pierwszy etap stanowił jedynie etap wstępny przed przeprowadzeniem randomizacji chorych do grup. W pojedynczo zaślepionym I etapie badania *TEAMSTA Severe HTN* oraz *TEAMSTA Diabetes* chorym podawano placebo (odpowiednio przez 2 tygodnie oraz 2-3 tygodnie). W badaniach *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10* etap ten był niezaślepiony i chorzy przyjmowali przez odpowiednio 6 lub 8 tygodni amlodypinę w monoterapii. Następnie w podwójnie zaślepionym etapie badania chorych zrandomizowano do grup stosujących terapię złożoną, bądź monoterapię. We wszystkich badaniach etap ten trwał 8 tygodni. Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badania *TEAMSTA-10* oceniono za pomocą skali Jadad na 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (jeden punkt odjęto ze względu na brak opisu metody zaślepienia), a badania *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA Severe HTN* oraz *TEAMSTA Diabetes* na 3 punkty (dwa punkty odjęto za brak opisu metody zaślepienia i metody randomizacji).

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach *TEAMSTA-10*, *TEAMSTA Severe HTN* i *TEAMSTA Diabetes* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). W badaniu *TEAMSTA-5* hipotezę *superiority* testowano dla porównania TELM80+AMLO5 vs AMLO5 oraz TELM40+AMLO5 vs AMLO5 w odniesieniu do pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych oraz dla zbiorczego porównania TELM80+AMLO5 vs AMLO10 oraz TELM40+AMLO5 vs AMLO10 w odniesieniu do częstotliwości występowania obrzęku. W badaniu tym założono również przetestowanie hipotezy *inferiority*¹⁶ dla porównań: TELM80+AMLO5 vs AMLO10 oraz TELM40+AMLO5 vs AMLO10 w odniesieniu do pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych.

W badaniach *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10* uczestniczyli dorośli chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie AMLO. W badaniach *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10* kryterium włączenia do badania była wartość ciśnienia rozkurczowego wynosząca ≥ 95 mmHg u chorych otrzymujących leczenie hipotensyjne oraz ≥ 100 mmHg u chorych niestosujących takiego leczenia. Natomiast w badaniu *TEAMSTA Severe HTN* uczestniczyli chorzy, których średnie ciśnienie skurczowe mierzone w pozycji

¹⁶ w publikacji użyto sformułowania *inferiority*, niemniej jednak nie podano dodatkowych informacji, na podstawie których możliwe było szczegółowe określenie metodyki przeprowadzonej analizy

siedzącej wynosiło ≥ 180 mmHg, a rozkurczowe ≥ 95 mmHg, a w badaniu *TEAMSTA Diabetes* z kolei uczestniczyli dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, których średnie ciśnienie skurczowe mierzone w pozycji siedzącej wynosiło > 150 mmHg.

W badaniu *TEAMSTA-5* uczestniczyło ogółem 1097 chorych. W wyniku randomizacji do grupy TELM40+AMLO5 przydzielonych zostało 277 chorych, do grupy TELM80+AMLO5 – 277 chorych, a do grup kontrolnych AMLO5 i AMLO10 odpowiednio 267 i 276 osób. W badaniu *TEAMSTA-10* uczestniczyło ogółem 947 chorych: do grup TELM40+AMLO10, TELM80+AMLO10 oraz AMLO10 przydzielono odpowiednio 315, 317 i 315 chorych. W badaniu *TEAMSTA Severe HTN* uczestniczyło łącznie 858 osób, z czego do grupy TELM80+AMLO10 przydzielonych zostało 421 chorych, do grupy TELM80 – 217, a do grupy AMLO10 – 220 chorych. W badaniu *TEAMSTA Diabetes* uczestniczyło łącznie 706 chorych, a do grup TELM80+AMLO10 i AMLO10 przydzielonych zostało 352 i 354 chorych.

We wszystkich badaniach interwencję badaną stanowił lek złożony, dwuskładnikowy (TELM+AMLO). W badaniu *TEAMSTA-5* po randomizacji, chorzy otrzymywali terapię złożoną z zastosowaniem telmisartanu w dawce 40 mg lub 80 mg oraz amlodypiny w dawce 5 mg. Interwencję kontrolną stanowiła amlodypina podawana w monoterapii w dawce 5 mg lub 10 mg. W badaniu *TEAMSTA-10* chorym w randomizowanym etapie badania, chorzy otrzymywali terapię złożoną z zastosowaniem telmisartanu w dawce 40 mg lub 80 mg oraz amlodypinę w dawce 10 mg. Interwencję kontrolną stanowiła amlodypina podawana w monoterapii w dawce 10 mg. Obu badaniach w etapie wstępnym przed randomizacją podawano AMLO w monoterapii w dawce 5 mg (badanie *TEAMSTA-5*) lub 10 mg (badanie *TEAMSTA-10*). W badaniach *TEAMSTA Severe HTN* oraz *TEAMSTA Diabetes* po etapie przesiewowym, w którym wszystkich chorych podawano PLC chorych randomizowano do grup, w których jako interwencję badaną podawano lek złożony w postaci telmisartanu w dawce 80 mg i amlodypiny (przez pierwsze 2 tygodnie w dawce 5 mg, a przez następne 6 tygodni w dawce 10 mg). Interwencję kontrolną stanowiła monoterapia z zastosowaniem amlodypiny dawkowanej jak w grupie badanej (5 mg, a następnie 10 mg), a w badaniu *TEAMSTA Severe HTN* również telmisartan w dawce 80 mg. We wszystkich badaniach niedozwolone było stosowanie innych leków obniżających ciśnienie krwi.

Badania długookresowe dla TELM+AMLO (FDC)¹⁷

Do oceny długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano 2 otwarte, jednoramienne badania *TEAMSTA-5 follow-up* oraz *TEAMSTA-10 follow-up*, stanowiące fazę przedłużoną odpowiednio badań *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10* oraz randomizowane, podwójnie zaślepione badanie *TEAMSTA Protect I*. Dwa pierwsze badania te zostały zaklasyfikowane do kategorii IID, a badanie *TEAMSTA Protect I* do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹⁸. Wiarygodność publikacji badań jednoramiennych oceniono za pomocą skali NICE na maksymalną możliwą do uzyskania liczbę 8 punktów. Badanie randomizowane oceniono w skali Jadad na 3 z 5 możliwych do zdobycia punktów (punkty odjęto za brak opisu metody randomizacji i opisu metody zaślepienia).

W obydwu badaniach jednoramiennych całkowity okres obserwacji wynosił 34 tygodnie. W badaniu *TEAMSTA-10 follow-up* okres ten podzielony był na dwa etapy. W trwającym 4 tygodnie etapie przesiewowym wszystkim chorym podawano TELM40+AMLO10, a następnie chorych zrandomizowano do grup TELM40+AMLO10 (N=219) lub TELM80+AMLO10 (N=527). Populacja ogółem wynosiła 838 chorych. W badaniu *TEAMSTA-5 follow-up* populacja ogółem wynosiła 976 osób, z czego telmisartan w dawce 40 mg oraz amlodypinę w dawce 5 mg stosowało 589 chorych, a telmisartan w dawce 80 mg oraz amlodypinę w dawce 5 mg – 387 chorych. Badanie *TEAMSTA Protect I* trwało 26 tygodni, w czasie których porównywano skuteczność preparatów złożonych TELM+AMLO vs OLM+HYDRO u 481 chorych. Chorzy z grupy badanej (N=251) otrzymywali TELM w dawce 80 mg oraz AMLO w dawce 5 mg przez 2 tygodnie, a następnie w dawce 10 mg przez 24 tygodnie. W grupie kontrolnej (N=230) OLM podawano w dawce 40 mg, a HYDRO w dawce 12,5 mg, a następnie w dawce 25 mg. W ramach niniejszej analizy nie przedstawiono wyników dla grupy OLM+HYDRO, ponieważ leki te nie stanowiły komparatora (zgodnie z kryteriami przedstawionymi w rozdziale 3.4.2).

¹⁷do długookresowej oceny profilu bezpieczeństwa na wniosek AOTMiT (uwaga zawarta w piśmie OT.4330.7.2018.MZ.5.) dodatkowo włączono badanie *NCT00618774*. Ponieważ badanie nie spełniało kryteriów włączenia do analizy, jego charakterystyka znajduje się w załączniku 8.3

¹⁸badanie *TEAMSTA-10 follow-up* zostało ocenione jako badanie jednoramienne pomimo, że zastosowano w nim losowy przydział do dwóch grup. Niemniej jednak w opisie analizy statystycznej w publikacji zamieszczono informację, iż nie zostało zaprojektowane w celu porównania grup względem siebie

W badaniach *TEAMSTA-5 follow-up* oraz *TEAMSTA-10 follow-up* dozwolone było stosowanie leczenia dodatkowego, w tym diuretyków, beta-blokerów, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I, ang. *angiotensin converting enzyme inhibitor*), leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (ARB, ang. *angiotensin receptor blocker*), antagonistów kanału wapniowego (CCB, ang. *calcium channel blocker*) oraz leków z innych grup – łącznie otrzymywało 206 (21,1%) chorych w badaniu *TEAMSTA-5* oraz 92 (11,0%) chorych w badaniu *TEAMSTA-10*. Jednakże uznano, iż ww. odsetek chorych jest niewielki i nie powinien stanowić ograniczenia w niniejszej analizie, w szczególności uwzględniając, iż dotyczy to badań długookresowych, w których nieetyczny byłby zakaz stosowania innych leków w czasie trwania wielotygodniowej terapii. W badaniu *TEAMSTA Protect I* niedozwolone było stosowanie dodatkowych leków hipotensyjnych.

Badanie dla komparatora – TELM+AMLO (FC)

W celu porównania interwencji i komparatora przyjętego w niniejszym raporcie, do analizy włączono również randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *Littlejohn 2009* (publikacje *Littlejohn 2009* oraz *Littlejohn 2009a*). Badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (punkt odjęto za brak opisu metody randomizacji).

W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy na nadciśnienie I lub II stopnia według kryteriów siódmego raportu Narodowego Komitetu ds. Wykrywania, Prewencji i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego (JNC 7, ang. *The Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) – włączano chorych, u których wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (DBP, ang. *diastolic blood pressure*) wynosiło ≥ 95 mmHg i ≤ 119 mmHg. W publikacji *Littlejohn 2009a* analizowano chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym – kryteria włączenia do badania: DBP ≥ 110 mmHg i ≤ 119 mmHg.

Populacja ogółem analizowana w ramach publikacji *Littlejohn 2009* wynosiła 1461 osób, a w ramach publikacji *Littlejohn 2009a* – 1078 osób. W badaniu porównywano terapię skojarzoną TELM+AMLO z wykorzystaniem odrębnych preparatów tych leków z monoterapią TELM lub AMLO lub PLC. We wstępnym, pojedynczo zaślepionym etapie badania (28-35 dni) wszyscy chorzy otrzymywali PLC. Następnie chorych zrandomizowano do etapu głównego badania, trwającego 8 tygodni. Etap ten był podwójnie zaślepiony, a chorych przydzielono do 16 grup, w których analizowano 16 możliwych kombinacji dawek leków (9 dla interwencji

badanej TELM+AMLO oraz 7 dla interwencji kontrolnej (monoterapii) TELM lub AMLO lub PLC). W czasie trwania badania niedozwolone było stosowanie innych leków wpływających na ciśnienie tętnicze krwi.

Na podstawie danych z badania *Littlejohn 2009* możliwe było wykonanie porównania pośredniego TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC) względem badań *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10* oraz *TEAMSTA Severe HTN*. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie grupy z badania *Littlejohn 2009*, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami włączonymi w II etapie analizy, tzn. TELM40+AMLO5, TELM80+AMLO5, TELM40+AMLO10, TELM80+AMLO10, AMLO5, AMLO10, TELM80.

Wszystkie włączone do analizy badania były wielośrodkowe, międzynarodowe i sponsorowane przez firmę Boehringer Ingelheim.

Przestrzeżenie zaleceń terapeutycznych

Jako istotny problem obserwowany u chorych w populacji docelowej uznaje się nieprzestrzeżenie zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*), ponieważ bezpośrednim jego efektem jest zmniejszona skuteczność leczenia, a pośrednim, rozmaite konsekwencje zdrowotne i finansowe. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) nieprzestrzeżenie zaleceń terapeutycznych stanowi najpoważniejszą przyczynę niezadowolających efektów leczenia nadciśnienia. Natomiast poprawa przestrzegania zaleceń lekarskich przekłada się na zwiększenie kontroli ciśnienia tętniczego we krwi [41] (aspekty związane z przestrzeganiem zaleceń przez chorych stosujących kilka preparatów terapeutycznych został szczegółowo omówiony w dokumencie APD [6]).

Biorąc pod uwagę powyższe, uznano za istotne poddanie analizie stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych u chorych uczestniczących w badaniach włączonych do analizy klinicznej.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej: *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10*, *TEAMSTA Diabetes* i *TEAMSTA Severe HTN* przestrzeżenie zaleconego dawkowania leku nie różniło się między grupami i wynosiło odpowiednio 98,7%, 99,0%, 98,1% oraz 97,3%. W badaniu dla komparatora – *Littlejohn 2009*, odsetek ten również nie różnił się między grupami i wynosił 98,4% (w publikacji *Littlejohn 2009a* podano iż wynosił >96%). W badaniach przedłużonych (*TEAMSTA-5 follow-up* oraz *TEAMSTA-10 follow-up*) przestrzeżenie zaleconego dawkowania

leku wynosiło $\geq 98,4\%$. W badaniu *TEAMSTA Protect I* nie przedstawiono informacji na temat przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Na podstawie informacji przedstawionych w publikacjach stwierdzono, iż stopień przestrzegania zaleceń był wysoki oraz nie różnił się istotnie w poszczególnych badaniach, co nie powinno wpływać na prezentowane w poniższych rozdziałach wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 8.3).

Tabela 6.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
Badania eksperymentalne dla interwencji badanej TELM+AMLO (FDC)							
TEAMSTA-5	RCT, podwójnie zaślepienie (I etap niezaślepienie), wieloośrodkowe, międzynarodowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> oraz <i>inferiority*</i>	Jadad: 3/5 (brak opisu metody randomizacji i opisu metody zaślepienia)	<u>I etap przesiewowy</u> : 6 tyg. <u>II etap</u> : 8 tyg.	Dorośli chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze (DBP \geq 95 mmHg) z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie AMLO.	<u>Populacja ogółem</u> : AMLO 5: N=1097 <u>TELM40+AMLO5</u> : N=277 <u>TELM80+AMLO5</u> : N=277 AMLO5: N=267 AMLO10: N=276	Interwencja badana : lek złożony, dwuskładnikowy: TELM 40 mg + AMLO 5 mg raz/dobę; TELM 80 mg + AMLO 5 mg raz/dobę.	Interwencja kontrolna : monoterapia: AMLO 5 mg raz/dobę; AMLO 10 mg raz/dobę.
TEAMSTA-10	RCT, podwójnie zaślepienie (I etap niezaślepienie), wieloośrodkowe, międzynarodowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> oraz eksploracyjna analiza danych dla drugorzędowych punktów końcowych	Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia)	<u>I etap przesiewowy</u> : 8 tyg. <u>II etap</u> : 8 tyg.	Dorośli chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze (DBP \geq 95 mmHg) z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie AMLO.	<u>Populacja ogółem</u> : N=947 <u>TELM40+AMLO10</u> : N=315 <u>TELM80+AMLO10</u> : N=317 AMLO10: N=315	Interwencja badana : lek złożony, dwuskładnikowy: TELM 40 mg + AMLO 10 mg raz/dobę; TELM 80 mg + AMLO 10 mg raz/dobę.	Interwencja kontrolna : monoterapia: AMLO 10 mg raz/dobę.
						Leczenie dodatkowe : niedozwolone było stosowanie innych leków obniżających ciśnienie krwi.	
						Leczenie dodatkowe : niedozwolone było stosowanie innych leków obniżających ciśnienie krwi.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
TEAMSTA Severe HTN	RCT, podwójnie zaślepienie (I etap pojedynczo zaślepiony), wielośrodkowe, międzynarodowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 3/5 (brak opisu randomizacji, brak opisu zaślepienia)	I etap <u>przesiewowy</u> : 2 tyg. II etap: 8 tyg.	Dorośli chorzy na ciężkie pierwotne nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (SBP, ang. <i>systolic blood pressure</i>) ≥ 180 mmHg i DBP ≥ 95 mmHg).	Populacja ogółem: N=858 TELM80+AMLO10: N=421 TELM80: N=217 AMLO10: N=220	Interwencja badana: lek złożony, dwuskładnikowy: TELM 80 mg przez 8 tyg. + AMLO 5 mg (przez 2 tyg.), a następnie AMLO 10 mg (6 tyg.).	Interwencja kontrolna: TELM 80 mg przez 8 tyg.; AMLO 5 mg przez 2 tyg., a następnie AMLO 10 mg przez 6 tyg.
						Leczenie dodatkowe: stosowanie równoległe innych leków o działaniu hipotensyjnym lub leków oddziałujących na ciśnienie tętnicze krwi w jakikolwiek inny sposób było zakazane.	
TEAMSTA Diabetes	RCT, podwójnie zaślepienie (I etap pojedynczo zaślepiony), wielośrodkowe, międzynarodowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 3/5 (brak opisu randomizacji, brak opisu zaślepienia)	I etap <u>przesiewowy</u> : 14-21 dni II etap: 8 tyg.	Dorośli chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze z cukrzycą typu 2 (SBP ≥ 150 mmHg).	Populacja ogółem: N=706 TELM80+AMLO10: N=352 AMLO10: N=354	Interwencja badana: lek złożony, dwuskładnikowy: TELM 80 mg przez 8 tyg. + AMLO 5 mg (przez 2 tyg.), a następnie AMLO 10 mg (6 tyg.).	Interwencja kontrolna: AMLO 5 mg przez 2 tyg., a następnie AMLO 10 mg przez 6 tyg.
						Leczenie dodatkowe: stosowanie równoległe innych leków oddziałujących na ciśnienie tętnicze krwi w jakikolwiek sposób było zakazane.	
Badania długookresowe dla interwencji badanej TELM+AMLO (FDC)							
TEAMSTA-5 follow-up	Badanie przedłużone, otwarte,	NICE 8/8	34 tygodnie	Chorzy na pierwotne nadciśnienie	<u>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa (populacja ogółem):</u>	Interwencja badana: lek złożony, dwuskładnikowy: ⊗ TELM 40 mg + AMLO 5 mg raz/dobę; ⊗ TELM 80 mg + AMLO 5 mg raz/dobę.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
	jednoramienne, faza przedłużona badania <i>TEAMSTA-5</i> Klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d			tętnicze biorący wcześniej udział w badaniu <i>TEAMSTA-5</i> .	<u>TELM40+ALMO5</u> oraz <u>TELM80+AMLO5</u> : N=976 <u>TELM40+ALMO5</u> : N=589 <u>TELM80+AMLO5</u> : N=387	Leczenie dodatkowe: otrzymało łącznie 206 (21,1%) chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ diuretyki – 161 (16,5%) chorych; ⊗ beta-blokery – 59 (6,0%) chorych; ⊗ ACE-I – 2 (0,2%) chorych; ⊗ inne leki z grupy CCB – 2 (0,2%) chorych; ⊗ inne leki z grupy ARB – 1 (0,1%) chory; ⊗ inne leki – 20 (2,0%) chorych. 	
<i>TEAMSTA-10 follow-up</i>	Badanie przedłużone, otwarte, jednoramienne, faza przedłużona badania <i>TEAMSTA-10</i> Klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE 8/8	<u>I etap</u> przesiewowy: 4 tygodnie; <u>II etap</u> : 30 tygodni.	Chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze biorący wcześniej udział w badaniu <i>TEAMSTA-10</i> .	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa (populacja ogółem): <u>TELM40+AMLO10</u> oraz <u>TELM80+AMLO10</u> : N=838 <u>TELM40+ALMO10</u> : N=219 <u>TELM80+AMLO10</u> : N=527	Interwencja badana <u>I etap badania:</u> TELM 40 mg+AMLO 10 mg raz/dobę; <u>II etap badania:</u> lek złożony, dwuskładnikowy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ TELM 40 mg + AMLO 10 mg raz/dobę; ⊗ TELM 80 mg + AMLO 10 mg raz/dobę. Leczenie dodatkowe: otrzymało łącznie 92 (11,0%) chorych, z czego: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ diuretyki – 59 (61,4% 7,0%) chorych; ⊗ beta-blokery – 23 (2,7%) chorych; ⊗ ACE-I – 3 (0,4%) chorych; ⊗ inne leki z grupy ARB – 1 (0,1%) chory; ⊗ inne leki z grupy CCB – 0 (0,0%) chorych; ⊗ inne leki – 21 (2,5%) chorych. 	
<i>TEAMSTA Protect I</i>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną, jednośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA	Skala Jadad: 3/5 (brak opisu metody randomizacji i opisu metody zaślepienia)	26 tygodni	Dorośli chorzy na pierwotne nadciśnienie tętnicze.	<u>Populacja ogółem:</u> N=481 <u>TELM 80+AMLO10</u> : N=251 <u>OLM40+HYDRO25</u> : N=230	Interwencja badana: lek złożony, dwuskładnikowy: TELM 80 mg przez 26 tyg. + AMLO 5 mg (przez 2 tyg.), a następnie AMLO 10 mg (24 tyg.).	Interwencja kontrolna: lek złożony, dwuskładnikowy: OLM 40 mg przez 26 tyg. + HYDRO 12,5 mg (przez 2 tyg.), a następnie HYDRO 25 mg (24 tyg.).

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
	Podjęcie do testowania hipotezy: <i>superiority</i>					Leczenie dodatkowe: niedozwolone było stosowanie innych leków obniżających ciśnienie krwi (oprócz leków używanych w badaniu oraz dodatkowych leków hipotensyjnych dozwolonych jako terapia dodana).	
Badanie dla komparatora TELM+AMLO (FC)							
<i>Littlejohn 2009**</i>	RTC, podwójnie zaślepione, podwójnie maskowane, z układem czynnikowym 4x4; Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podjęcie do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody randomizacji);	<u>I etap:</u> 7 dni + 21-28 dni = 28-35 dni (przed randomizacją). <u>II etap:</u> 8 tygodni (etap właściwy badania).	Dorośli chorzy na nadciśnienie I lub II stopnia według kryteriów JNC7 (DBP \geq 95 mmHg i \leq 119 mmHg, a w publikacji <i>Littlejohn 2009a</i> : DBP \geq 110 mmHg i \leq 119 mmHg).	<u>Populacja ogółem:</u> N=1461 <u>TELM40+AMLO5:</u> N=143 <u>TELM40+AMLO10:</u> N=129 <u>TELM80+AMLO5:</u> N=146 <u>TELM80+AMLO10:</u> N=142 <u>AMLO5:</u> N=140 <u>AMLO10:</u> N=129 <u>TELM80:</u> N=135	Interwencja badana: terapia skojarzona: * TELM 20 mg + AMLO 2,5 mg raz/dobę; * TELM 20 mg + AMLO 5 mg raz/dobę; * TELM 20 mg + AMLO 10 mg raz/dobę; * TELM 40 mg + AMLO 2,5 mg raz/dobę; * TELM 40 mg + AMLO 5 mg raz/dobę; * TELM 40 mg + AMLO 10 mg raz/dobę; * TELM 80 mg + AMLO 2,5 mg raz/dobę; * TELM 80 mg + AMLO 5 mg raz/dobę; * TELM 80 mg + AMLO 10 mg raz/dobę.	Interwencja kontrolna: monoterapia TELM lub AMLO lub placebo: * AMLO 2,5 mg raz/dobę; * AMLO 5 mg raz/dobę; * AMLO 10 mg raz/dobę; * TELM 20 mg raz/dobę; * TELM 40 mg raz/dobę; * TELM 80 mg raz/dobę; * PLC raz/dobę.
						Leczenie dodatkowe: niedozwolone było stosowanie innych leków wpływających na ciśnienie krwi.	

*w publikacji użyto sformułowania *inferiority* dla porównania TELM80+AMLO5 vs AMLO10 oraz TELM40+AMLO5 vs AMLO10 w odniesieniu do pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych (analiza skuteczności); niemniej jednak nie podano dodatkowych informacji, na podstawie których możliwe było szczegółowe określenie metodyki przeprowadzonej analizy

**w analizie uwzględniono jedynie grupy, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami włączonymi w II etapie analizy, tzn. TELM40+AMLO5, TELM80+AMLO5, TELM40+AMLO10, TELM80+AMLO10, AMLO5, AMLO10, TELM80

3.8.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

Porównanie pośrednie TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC)

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa terapii złożonej TELM+AMLO względem komparatora (terapii skojarzonej) wykonano metodą porównania pośredniego, na podstawie badań dla interwencji: *TEAMSTA-5* (publikacja *Neldam 2011*), *TEAMSTA-10* (publikacja *Neldam 2011a*) i *TEAMSTA Severe HTN* (publikacja *Neutel 2012*) oraz dla komparatora: badanie *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009* i *Littlejohn 2009a*).

W wyżej wymienionych badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ odpowiedź na leczenie – częstość uzyskania przez chorych kontroli ciśnienia tętniczego krwi oraz ocena częstości występowania redukcji ciśnienia tętniczego krwi;
- ⊗ zmiana ciśnienia tętniczego krwi;
- ⊗ profil bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Wszystkie powyższe punkty końcowe oceniano w czasie 8 tygodniowego okresu obserwacji.

Porównanie bezpośrednie TELM+AMLO (FDC) vs TELM/AMLO (MONO)

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy włączono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe z badań *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10*, *TEAMSTA Severe HTN* i *TEAMSTA Diabetes*, na podstawie których przeprowadzono bezpośrednie porównanie TELM+AMLO (FDC) względem monoterapii TELM lub AMLO w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

W ramach analizy skuteczności, ocenie podlegały wszystkie punkty końcowe wykorzystane w ramach porównania pośredniego (odpowiedź na leczenie oraz ocena zmiany ciśnienia tętniczego krwi). Ponadto, przedstawiono wszystkie opublikowane dane dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa, tj. częstość występowania zgonów, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym prawdopodobnie związanych z leczeniem) oraz zdarzeń niepożądanych.

TELM+AMLO (FDC)

Długookresową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii złożonej wykonano na podstawie przedłużeń badań *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10* (publikacja *Neldam 2012*) oraz na podstawie badania *TEAMSTA Protect I* (publikacja *Jagodzinski 2017*). W badaniach *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10* podczas 34-tygodniowego okresu obserwacji oceniano wszystkie punkty końcowe wykorzystane w ramach porównania pośredniego (odpowieź na leczenie oraz ocena zmiany ciśnienia tętniczego krwi) oraz częstość występowania działań, zdarzeń niepożądanych możliwie/prawdopodobnie związanych z leczeniem (TRAE, ang. *treatment-related adverse events*) i zdarzeń niepożądanych (profil bezpieczeństwa). W badaniu *TEAMSTA Protect I* oceniano zmiany ciśnienia tętniczego krwi w czasie 26 tygodniowego leczenia.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż na podstawie przeprowadzonej szczegółowej analizy danych demograficznych oraz stosowanych interwencji i komparatorów, uznano, iż niewłaściwym jest wykonywanie metaanaliz wyników z poszczególnych badań dla TELM+AMLO (FDC), w szczególności z uwagi na różne dawki poszczególnych leków (badanie *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10*), ciężkość choroby (badanie *TEAMSTA Severe HTN*), częstość występowania chorób współistniejących (badanie *TEAMSTA Diabetes*) czy rozbieżne okresy obserwacji (badanie *TEAMSTA Protect I*).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie definicji, interpretacji i określenie istotności klinicznej analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach.

Tabela 7.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Odpowiedź na leczenie				
Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi Redukcja ciśnienia tętniczego krwi	TEAMSTA-5	<p>Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi, definiowano jako uzyskanie średniego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej <140/90 mmHg (W badaniu <i>TEAMSTA Diabetes</i> również jako uzyskanie <130/80 mmHg).</p> <p>Uzyskanie kontroli skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, definiowanej jako uzyskanie średniego skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej <140 mmHg (W badaniu <i>TEAMSTA Diabetes</i> również jako uzyskanie <130 mmHg).</p> <p>Uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, definiowanej jako uzyskanie średniego rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej <90 mmHg (W badaniu <i>TEAMSTA-10</i> również jako uzyskanie <80 mmHg; w badaniu <i>TEAMSTA Diabetes</i> nie oceniano tego punktu końcowego).</p> <p>Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, definiowana jako uzyskanie średniego skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej <140 mmHg lub redukcja o ≥ 15 mmHg (W badaniu <i>TEAMSTA Diabetes</i> jako uzyskanie wartości <140 mmHg lub redukcja o ≥ 10 mmHg lub też jako uzyskanie wartości <130 mmHg lub redukcja o ≥ 10 mmHg).</p> <p>Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, definiowana jako uzyskanie średniego rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej <90 mmHg lub redukcja o ≥ 10 mmHg (W badaniu <i>TEAMSTA Diabetes</i> jako uzyskanie wartości <80 mmHg lub redukcja o ≥ 10 mmHg).</p> <p>Ciśnienie tętnicze krwi oceniano w pozycji siedzącej, w ośrodku, za pomocą standardowego, ręcznego sfigmomanometru z mankietem (w badaniu <i>TEAMSTA Severe HTN</i> podano informację, iż wszystkie urządzenia służące do pomiaru ciśnienia użyte w badaniu były identyczne i uzyskane od tego samego sponsora) w czasie około 24 godzin od przyjęcia dawki leku. Dokonywano</p>	<p>Im wyższy odsetek chorych, którzy uzyskali kontrolę lub redukcję ciśnienia tętniczego krwi, tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Wpływ terapii na SBP i DBP stanowi podstawową metodę oceny skuteczności terapii według zaleceń EMA [8] i jest istotnym klinicznie punktem końcowym.</p> <p>Metaanaliza 147 badań RCT wykazała, iż redukcja SBP o 10 mmHg, a DBP o 5 mmHg jest związana z 41% zmniejszeniem występowania udaru [10]. W kolejnej metaanalizie, wykazano, iż w populacji europejskiej w wieku 40-89 lat SBP niższe o 20 mmHg, a DBP niższe o 10 mmHg wiązało się ze zmniejszonym o około połowę ryzykiem zgonu z powodu udaru mózgu. Stwierdzono także istotny, chociaż nieco mniejszy związek między niższym o 20 mmHg SBP a ryzykiem zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca, zgonu z innych przyczyn</p>
	TEAMSTA-10			
	TEAMSTA Severe HTN			
	TEAMSTA Diabetes			
	Littlejohn 2009			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>trzech następujących po sobie pomiarów, w odstępie około 2 minut i obliczano na ich podstawie wartość średnią.</p> <p>W badaniach <i>TEAMSTA-5</i> i <i>TEAMSTA-10</i>, w ośrodkach badawczych, w których niedozwolone było zastosowanie sfigmomanometru lub gdy personel badawczy nie miał doświadczenia w wykonywaniu pomiarów za jego pomocą, dopuszczano zastosowanie alternatywnych metod pomiaru ciśnienia, zatwierdzonych zgodnie z przyjętymi normami. W publikacji <i>Littlejohn 2009a</i> podano informację, iż chorzy mogli mieć mierzone ciśnienie także za pomocą elektronicznego sfigmomanometru.</p> <p>Pomiaru dokonywano w etapie przesiewowym, na początku i na końcu (przed randomizacją chorych – co odpowiada wartościom początkowym pomiarów) otwartego etapu I badania (w badaniach <i>TEAMSTA-5</i> i <i>TEAMSTA-10</i>), oraz po 4 i 8 tygodniach etapu podwójnie zaślepionego (w badaniu <i>TEAMSTA Severe HTN</i> oraz <i>TEAMSTA Diabetes</i> także w 1., 2. i 6. tygodniu tego etapu; w badaniu <i>Littlejohn 2009</i> – pomiary były dokonywane okresowo, w 2. i 8. tygodniu badania).</p>		<p>naczyniowych (np. z powodu niewydolności serca), a także zgonu z przyczyn innych niż naczyniowe [35].</p> <p>Za minimalną różnicę istotną klinicznie uznaje się redukcję SBP o 20 mmHg [4]. Natomiast w odniesieniu do DBP, wartość tę przyjmuje się jako 7,5 mmHg [21].</p>
	<i>TEAMSTA-5 follow-up</i> i <i>TEAMSTA 10 follow-up</i>	<p>Oceniano wymienione powyżej punkty końcowe (definicje są spójne z ww. definicjami przedstawionymi w badaniach <i>TEAMSTA-5</i> oraz <i>TEAMSTA-10</i>). Jednakże jako <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u> oceniano odsetek chorych, którzy uzyskali kontrolę rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi na końcu badania, tzn. w 34. tygodniu, podczas 6. wizyty w ośrodku. Pozostałe punkty końcowe, tzn. uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi, w tym skurczowego i rozkurczowego na końcu badania, stanowiły drugorzędowe punkty końcowe w badaniu.</p>		
	<i>TEAMSTA Diabetes</i>	<p>W badaniu <i>TEAMSTA Diabetes</i> oceniano również uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi, definiowano jako uzyskanie średniego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej <130/80 mmHg na podstawie pomiarów ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, ang. <i>ambulatory blood pressure monitoring</i>)</p> <p>W badaniu <i>TEAMSTA Diabetes</i> oceniano również uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<130/80 mmHg) na podstawie ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego. Pomiary ABPM dokonano za pomocą identycznych urządzeń uzyskanych od tego samego sponsora. Pomiary wykonano na początku i w 57. dniu badania w 20-minutowych odstępach czasu przez całą dobę, a analizowano je za pomocą specjalnego oprogramowania.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna	
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi	TEAMSTA-5	<p>Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg] – <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u> w badaniach TEAMSTA-5 i TEAMSTA-10, drugorzędowy w badaniu TEAMSTA Severe HTN i TEAMSTA Diabetes.</p> <p>Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg] – <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu TEAMSTA Severe HTN i TEAMSTA Diabetes, <u>drugorzędowy</u> w badaniach TEAMSTA-5 i TEAMSTA-10.</p> <p>W badaniu TEAMSTA Diabetes oceniano również zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi na podstawie (ABPM).</p> <p>Całkowity okres obserwacji – 8 tygodni. W badaniu TEAMSTA Severe HTN i TEAMSTA Diabetes ww. punkty oceniano także w 1., 2., 4. i 6. tygodniu badania (drugorzędowe punkty końcowe).</p>	Im większa redukcja ciśnienia tętniczego krwi, tym wyższa skuteczność leczenia.		
	TEAMSTA-10				
	TEAMSTA Severe HTN				
	TEAMSTA Diabetes				
	Littlejohn 2009				<p>Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg] (tzn. ciśnienie rozkurczowe krwi mierzone 20-30 godzin od przyjęcia dawki leku) oceniana w 8. tygodniu badania stanowiła <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p>
	TEAMSTA-5 follow-up i TEAMSTA 10 follow-up				<p>Zmiana rozkurczowego i skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg] oceniana na końcu badania (w 34. tygodniu, podczas 6. wizyty) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>
TEAMSTA Protect I	<p>Zmiana rozkurczowego i skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg] oceniana na końcu badania (w 26. tygodniu). Dane przedstawiono również w podziale w zależności od występowania odpowiedzi na leczenie (odpowiedź definiowano jako redukcję SBP o ≥ 10 mmHg po 6 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych).</p>				
Bezpieczeństwo					
Profil bezpieczeństwa	TEAMSTA-5	W trakcie trwania badań TEAMSTA-5, TEAMSTA-10, TEAMSTA Severe HTN, TEAMSTA Diabetes, TEAMSTA-5 follow-up, TEAMSTA-10 follow-up oraz Littlejohn 2009 raportowano wszystkie zdarzenia niepożądane, w tym zgłoszone lub zdiagnozowane przypadki obrzęków, przez cały okres trwania badań (tj. od etapu przesiewowego aż do końca badania).	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do	Istotne klinicznie są wszystkie zdarzenia/działania niepożądane [16].	
	TEAMSTA-10				
	TEAMSTA Severe HTN				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Littlejohn 2009</i>	<p>W badaniach <i>TEAMSTA-5</i>, <i>TEAMSTA-10</i>, <i>TEAMSTA Severe HTN</i> oraz <i>Littlejohn 2009</i>, badanie fizykalne i ocenę funkcji życiowych przeprowadzano na początku badania (tzn. podczas etapu przesiewowego).</p>	<p>bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	
	<i>TEAMSTA Diabetes</i>	<p>Parametry laboratoryjne oceniano w badaniach <i>TEAMSTA-5</i>, <i>TEAMSTA Severe HTN</i>, <i>TEAMSTA Diabetes</i> oraz <i>Littlejohn 2009</i> podczas etapu przesiewowego, w momencie randomizacji (co odpowiada wartościom początkowym) oraz po zakończeniu okresu leczenia w II etapie badania. W badaniu <i>TEAMSTA-10</i> oceniano je tylko w momencie randomizacji i na końcu badania, a w badaniu <i>TEAMSTA Diabetes</i> oceniano je również w przypadku wcześniejszego zakończenia udziału w badaniu.</p>		
	<i>TEAMSTA-5 follow-up i TEAMSTA 10 follow-up</i>	<p>W badaniach <i>TEAMSTA-5 follow-up</i> i <i>TEAMSTA-10 follow-up</i>, badania laboratoryjne, fizykalne i ocenę funkcji życiowych przeprowadzano podczas każdej wizyty w trakcie badania.</p>		
		<p>W badaniach <i>TEAMSTA-5</i>, <i>TEAMSTA-10</i>, <i>TEAMSTA Severe HTN</i>, <i>TEAMSTA Diabetes</i> oraz <i>Littlejohn 2009</i> badanie EKG wykonano podczas badań przesiewowych i pod koniec etapu randomizowanego (właściwego) badania.</p> <p>W badaniu <i>TEAMSTA Diabetes</i> dokonywano oceny zmian skurczowego i rozkurczowego ciśnienia ortostatycznego w momencie randomizacji i w trakcie każdej wizyty do końca trwania badania.</p> <p>W badaniach <i>TEAMSTA-5</i>, <i>TEAMSTA-10</i>, <i>TEAMSTA Diabetes</i>, <i>TEAMSTA-5 follow-up</i> i <i>TEAMSTA-10 follow-up</i> oraz <i>Littlejohn 2009</i> przestrzeganie zaleceń terapeutycznych określano na podstawie liczby zwracanych leków podczas każdej wizyty.</p> <p>Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane przy użyciu MedDRA (ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)) w wersji 10 (w badaniu <i>Littlejohn 2009</i>), 11 (w badaniu <i>TEAMSTA-5</i> oraz <i>TEAMSTA-5 follow-up</i> i <i>TEAMSTA-10 follow-up</i>), 11.1 (w badaniu <i>TEAMSTA-10</i>) lub 12.1 (badanie <i>TEAMSTA Severe HTN</i>). W badaniu <i>TEAMSTA Diabetes</i> nie podano informacji na temat stosowania klasyfikacji MedDRA.</p> <p><u>Pierwszorzędowym punktem końcowym</u> w badaniu <i>TEAMSTA-5</i> była częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z występowaniem obrzęku, tj. obrzęk obwodowy, obrzęk lub obrzęk uogólniony.</p> <p>Według Cochrane Handbook [16] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good</i></p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p><i>clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem: Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4,0 (w badaniu <i>AFFIRM</i>)/3,0 (w badaniu <i>COU-AA-301</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊗ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone), umiarkowane lub łagodne.</p>		

3.8.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania TELM+AMLO (FDC) względem TELM+AMLO (FC) oceniono według zaleceń GRADE [12].

Jakość wszystkich opublikowanych danych pochodzących z badań *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10*, *TEAMSTA Severe HTN* oraz *TEAMSTA Diabetes* uznano za wysoką, gdyż są to badania randomizowane, podwójnie zaślepienie. Nie odnotowano istotnych błędów w kwalifikacji chorych do badania. Utrata chorych była stosunkowo niewielka i została prawidłowo udokumentowana.

W przypadku randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *Littlejohn 2009* jakość danych oceniono na średnią, ze względu na włączenie do analizy danych dla pojedynczych grup z badania, a także za przedstawienie w publikacji charakterystyki chorych jedynie dla wszystkich chorych ogółem zakwalifikowanych do badania (brak danych demograficznych dla chorych w poszczególnych grupach).

Jakość danych pochodzących z badań *TEAMSTA-5 follow-up*, *TEAMSTA-10 follow-up* należałoby ocenić jako bardzo niską, ze względu na fakt, że są to badania otwarte jednoramienne. Warto jednak podkreślić, że są to badania eksperymentalne będące długookresowymi przedłużeniami badań *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10*, w związku z czym podjęto decyzję o podwyższeniu oceny jakości tych danych do średniej.

Dane z badania *TEAMSTA Protect I* z uwagi na metodykę (randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną) powinny zostać uznane za dane wysokiej jakości. Ponieważ jednak w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla jednej grupy chorych, jakość danych obniżono do średniej.

Jakość danych z badania NCT00618774 uwzględnionego w ramach długookresowej oceny profilu bezpieczeństwa oceniono jako bardzo niską, z uwagi na źródło danych (badanie nie zostało opublikowane w pełnym tekście), metodykę badania (badanie jednoramienne) oraz populację ocenianą w badaniu (chorzy z populacji japońskiej).

Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna dla wszystkich punktów końcowych, ponieważ odnoszą się one do pomiarów efektywności leczenia, takich jak odpowiedź na leczenie. Także waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako krytyczna.

3.8.4. Ocena homogeniczności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy badania randomizowane dla wnioskowanej interwencji: *TEAMSTA-5* (publikacja *Neldam 2011*), *TEAMSTA-10* (publikacja *Neldam 2011a*) oraz *TEAMSTA Severe HTN* (publikacja *Neutel 2012*) oraz jedno badanie dla komparatora: *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009* oraz *Littlejohn 2009a*), na podstawie których możliwe będzie wykonanie porównania pośredniego interwencji badanej: TELM+AMLO (FDC) względem wybranego komparatora: TELM+AMLO (FC). Ocenę homogeniczności wykonano poddając szczegółowej ocenie dane demograficzne, zastosowane interwencje i komparatory, definicje punktów końcowych oraz metodykę ww. badań.

W publikacjach do badania *Littlejohn 2009* nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki poszczególnych, analizowanych grup chorych. Z tego powodu, do oceny homogeniczności wykorzystano informacje podane dla pełnej populacji, uzupełniając je o dane dla odrębnych grup, pochodzące z bazy clinicaltrials.gov (NCT00281580). W badaniu chorych podzielono na 16 grup, natomiast w ramach oceny homogeniczności uwzględnione dane dotyczą wyłącznie tych grup, które wykorzystano do porównania pośredniego.

Ocena homogeniczności została przedstawiona w poniższych tabelach i dotyczy następujących badań:

- ⊕ badania *TEAMSTA-5* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009*) – wspólną referencję stanowiła AMLO5 lub AMLO10;
- ⊕ badania *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009*) – wspólną referencję stanowiła AMLO10;
- ⊕ badania *TEAMSTA Severe HTN* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009a*) – wspólną referencję stanowiła AMLO10 lub TELM80.

Homogeniczność wszystkich zestawionych powyżej badań oceniono jako wysoką. Nieznaczne rozbieżności stwierdzono jedynie w odniesieniu do pojedynczych danych dotyczących charakterystyki chorych (jak rasa, czy grupy wiekowe uczestników badania), jednakże we wszystkich badaniach rozkład cech w analizowanych grupach był zbliżony. Średnią homogeniczność stwierdzono również porównując metodykę badań. Różnice te wynikały przede wszystkim z braku szczegółowego opisu metody randomizacji, czy

zaślepienia badań. Niemniej jednak biorąc pod uwagę fakt, że wszystkie analizowane badania były randomizowane i podwójnie zaślepienie, populacje były w większości ocenianych punktów homogeniczne, a definicje punktów końcowych spójne, należy uznać, iż **wykonanie porównania pośredniego na ich podstawie obarczone jest niskim ryzykiem błędu.**

Szczegółowe dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Cecha	TEAMSTA-5 (publikacja Neldam 2011)		Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009)**		Homogeniczność# Grupy badane RD ¹⁹ /MD ²⁰ (95% CI ²¹)	Homogeniczność# Grupy kontrolne RD/MD (95% CI)
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO5/AMLO10 (MONO)	TELM+AMLO (FC)	AMLO5/AMLO10 (MONO)		
Populacja – dane demograficzne						
Liczba chorych	TELM40+AMLO5: N=277	AMLO5: N=267	TELM40+AMLO5: N=143*	AMLO5: N=140*	n/d	n/d
	TELM80+AMLO5: N=277	AMLO10: N=276	TELM80+AMLO5: N=146*	AMLO10: N=129*	n/d	n/d
Mężczyźni, n (%)	TELM40+AMLO5: 160 (57,8)	AMLO5: 163 (61,0)	TELM40+AMLO5: 71 (49,7)*	AMLO5: 72 (51,4)*	TELM40+AMLO5: Wysoka RD (95% CI): 0,08 (-0,02; 0,18)	AMLO5: Wysoka RD (95% CI): 0,10 (-0,01; 0,20)
	TELM80+AMLO5: 183 (66,1)	AMLO10: 176 (63,8)	TELM80+AMLO5: 74 (50,7)*	AMLO10: 65 (50,4)*	TELM40+AMLO10: Średnia RD (95% CI): 0,15 (0,06; 0,25)	AMLO10: Średnia RD (95% CI): 0,13 (0,03; 0,24)
Wiek, średnia (SD ²²) [lata]	TELM40+AMLO5: 53,9 (11,0)	AMLO5: 54,0 (10,6)	TELM40+AMLO5: 52,3 (11,9)*	AMLO5: 53,1 (10,6)*	TELM40+AMLO5: Wysoka MD (95% CI): 1,60 (-0,74; 3,94)	AMLO5: Wysoka MD (95% CI): 0,90 (-1,27; 3,07)

¹⁹ ang. *risk difference* – różnica ryzyka

²⁰ ang. *mean difference* – różnica średnich

²¹ ang. *confidence interval* – przedział ufności

²² ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

Cecha		TEAMSTA-5 (publikacja <i>Neldam</i> 2011)		Littlejohn 2009 (publikacja <i>Littlejohn</i> 2009)**		Homogeniczność [#] Grupy badane RD ¹⁹ /MD ²⁰ (95% CI ²¹)	Homogeniczność [#] Grupy kontrolne RD/MD (95% CI)
		TELM+AMLO (FDC)	AMLO5/AMLO10 (MONO)	TELM+AMLO (FC)	AMLO5/AMLO10 (MONO)		
		TELM80+AMLO5: 54,5 (10,2)	AMLO10: 54,3 (10,6)	TELM80+AMLO5: 52,7 (11,9)*	AMLO10: 53,4 (10,7)*	TELM40+AMLO10: Wysoka MD (95% CI): 1,80 (-0,47; 4,07)	AMLO10: Wysoka MD (95% CI): 0,90 (-1,33; 3,13)
Rasa, n (%)	Kaukaska	TELM40+AMLO5: 213 (76,9)	AMLO5: 207 (77,5)	1160 (79,4) / N=1461		TELM40+AMLO5: Wysoka [^]	AMLO5: Wysoka [^]
		TELM80+AMLO5: 216 (78,0)	AMLO10: 213 (77,2)			TELM80+AMLO5: Wysoka [^]	AMLO10: Wysoka [^]
	Azjatycka	TELM40+AMLO5: 60 (21,7)	AMLO5: 56 (21,0)	64 (4,4) / N=1461		TELM40+AMLO5: Średnia [^]	AMLO5: Średnia [^]
		TELM80+AMLO5: 56 (20,2)	AMLO10: 55 (19,9)			TELM80+AMLO5: Średnia [^]	AMLO10: Średnia [^]
	Czarna	TELM40+AMLO5: 3 (1,1)	AMLO5: 4 (1,5)	237 (16,2) / N=1461		TELM40+AMLO5: Średnia [^]	AMLO5: Średnia [^]
		TELM80+AMLO5: 4 (1,4)	AMLO10: 6 (2,2)			TELM80+AMLO5: Średnia [^]	AMLO10: Średnia [^]
	Inna	TELM40+AMLO5: 1 (0,4)	AMLO5: 0 (0,0)	0 (0,0) / N=1461		TELM40+AMLO5: Wysoka [^]	AMLO5: Wysoka [^]
		TELM80+AMLO5: 1 (0,4)	AMLO10: 2 (0,7)			TELM80+AMLO5: Wysoka [^]	AMLO10: Wysoka [^]
Czas trwania choroby, n (%)	<1 rok	TELM40+AMLO5: 89 (32,1)	AMLO5: 69 (25,8)	211 (14,4) / N=1461		TELM40+AMLO5: Średnia [^]	AMLO5: Średnia [^]
		TELM80+AMLO5: 73 (26,4)	AMLO10: 80 (29,0)			TELM80+AMLO5: Średnia [^]	AMLO10: Średnia [^]
	1-5 lat	TELM40+AMLO5: 97 (35,0)	AMLO5: 100 (37,5)	444 (30,4) / N=1461		TELM80+AMLO5: Wysoka [^]	AMLO5: Średnia [^]

Cecha		TEAMSTA-5 (publikacja Neldam 2011)		Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009)**		Homogeniczność [#] Grupy badane RD ¹⁹ /MD ²⁰ (95% CI ²¹)	Homogeniczność [#] Grupy kontrolne RD/MD (95% CI)
		TELM+AMLO (FDC)	AMLO5/AMLO10 (MONO)	TELM+AMLO (FC)	AMLO5/AMLO10 (MONO)		
	> 5 lat	TELM80+AMLO5: 89 (32,1)	AMLO10: 88 (31,9)	806 (55,2) / N=1461		TELM80+AMLO5: Wysoka [^]	AMLO10: Wysoka [^]
		TELM40+AMLO5: 91 (32,9)	AMLO5: 98 (36,7)			TELM40+AMLO5: Niska [^]	AMLO5: Średnia [^]
		TELM80+AMLO5: 115 (41,5)	AMLO10: 108 (39,1)			TELM80+AMLO5: Średnia [^]	AMLO10: Średnia [^]
Ciśnienie krwi (po zakończeniu etapu I) średnia (SD) [mmHg]	SBP	TELM40+AMLO5: 150,0 (12,5)	AMLO5: 150,5 (13,4)	153,2 (12,1) / N=1461		TELM40+AMLO5: Wysoka [^]	AMLO5: Wysoka [^]
		TELM80+AMLO5: 148,6 (11,7)	AMLO10: 149,3 (12,0)			TELM80+AMLO5: Wysoka [^]	AMLO10: Wysoka [^]
	DBP	TELM40+AMLO5: 96,4 (4,9)	AMLO5: 96,4 (5,3)	101,7 (4,3) / N=1461		TELM40+AMLO5: Wysoka [^]	AMLO5: Wysoka [^]
		TELM80+AMLO5: 96,5 (5,0)	AMLO10: 96,5 (4,7)			TELM80+AMLO5: Wysoka [^]	AMLO10: Wysoka [^]
Występowanie cukrzycy, n (%)		TELM40+AMLO5: 32 (11,6)	AMLO5: 24 (9,0)	238 (16,3) / N=1461		TELM40+AMLO5: Wysoka [^]	AMLO5: Średnia [^]
		TELM80+AMLO5: 18 (6,5)	AMLO10: 24 (8,7)			TELM80+AMLO5: Średnia [^]	AMLO10: Średnia [^]
Interwencja i komparator							
Interwencja i komparator		Lek złożony TELM40+AMLO5; TELM80+AMLO5	Monoterapia: AMLO5; AMLO10	Leczenie skojarzone TELM+AMLO, w tym: TELM40+AMLO5; TELM80+AMLO5	Monoterapia, m.in. AMLO5; AMLO10	Wysoka	Wysoka

Cecha	TEAMSTA-5 (publikacja Neldam 2011)		Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009)**		Homogeniczność# Grupy badane RD ¹⁹ /MD ²⁰ (95% CI ²¹)	Homogeniczność# Grupy kontrolne RD/MD (95% CI)
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO5/AMLO10 (MONO)	TELM+AMLO (FC)	AMLO5/AMLO10 (MONO)		
	<p><u>I etap:</u> AMLO 5 mg podawana doustnie (p.o., łac. <i>per os</i>), raz/dobę przez 6 tygodni</p> <p><u>II etap:</u> leki przyjmowano p.o. codziennie rano między godziną 8 a 10, przez 8 tygodni; jeżeli chory pominął dawkę leku zalecano przyjęcie kolejnej dawki bez zmian</p>		<p><u>I etap:</u> PLC przez 21-28 dni, etap zaprzestania stosowania wcześniej stosowanych leków hipotensyjnych</p> <p><u>II etap:</u> leki przyjmowano p.o. codziennie rano o godzinie 8 (±1 godzina) przez 8 tygodni (chorzy docelowo stosujących AMLO w dawce 10 mg przez pierwsze 2 tyg. stosowali AMLO w dawce 5 mg, a przez kolejne 6 tygodni zwiększano dawkę do 10 mg); jeżeli chory pominął dawkę leku zalecano przyjęcie kolejnej dawki bez zmian</p>			
Przestrzeżenie zaleceń terapeutycznych	Przestrzeżenie zaleconego dawkowania leku w ramach badania było wysokie, nie różniło się między grupami i wynosiło <u>98,7%</u> – u 1048 chorych mieściło się w granicach 80-120% w czasie ostatnich 4 tygodni trwania badania.		Przestrzeżenie zaleconego dawkowania leku w ramach badania było wysokie, nie różniło się między grupami i wynosiło <u>98,4%</u> .		Wysoka	Wysoka
Punkty końcowe						
Wspólne punkty końcowe, definicja	Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg] – brak różnic w definicjach				Wysoka	
	Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg) – brak różnic w definicjach				Wysoka	
	Uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg) – brak różnic w definicjach				Wysoka	
	Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥15 mmHg) – brak różnic w definicjach				Wysoka	
	Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg) – brak różnic w definicjach				Wysoka	

Cecha	TEAMSTA-5 (publikacja <i>Neldam 2011</i>)		Littlejohn 2009 (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)**		Homogeniczność [#] Grupy badane RD ¹⁹ /MD ²⁰ (95% CI ²¹)	Homogeniczność [#] Grupy kontrolne RD/MD (95% CI)
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO5/AMLO10 (MONO)	TELM+AMLO (FC)	AMLO5/AMLO10 (MONO)		
	Profil bezpieczeństwa – częstość występowania obrzęku obwodowego – jedyna różnica dotyczyła zastosowanej klasyfikacji MedDRA, tzn. w badaniu <i>TEAMSTA-5</i> użyto wersji 11., w badaniu <i>Littlejohn 2009</i> zastosowano wersję 10. Uznano natomiast, że nie wpływa to na wyniki porównania.				Wysoka	
Metodyka badań						
Randomizacja	Tak, brak opisu metody randomizacji		Tak, brak opisu metody randomizacji		Wysoka	
Zaślepienie	Tak, podwójne, brak opisu metody zaślepienia.		Tak, podwójne.		Średnia	
Liczba ośrodków	129		150		Wysoka	
Ocena w skali Jadad	3/5		4/5		Średnia	

*dane z clinicaltrials.gov (NCT00281580)

**dla większości parametrów podano dane demograficzne jedynie dla wszystkich chorych ogółem (TELM 0/20/40/80 + AMLO 0/2,5/5/10)

#w sytuacji, gdy dane w badaniu *Littlejohn 2009* (badanie dla komparatora) przedstawiono dla ogółu chorych biorących udział w badaniu, przez co niemożliwe było obliczenie parametrów RD/MD (95% CI), homogeniczność oceniono w następujący sposób: wysoką homogeniczność stwierdzano, gdy odsetki w obu grupach były zbliżone tj. różnica między nimi nie przekraczała 5%, natomiast niską homogeniczność gdy różnica między grupami wynosiła >20%

^parametr RD/MD (95% CI) niemożliwy do obliczenia

Tabela 9.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Cecha	TEAMSTA-10 (publikacja <i>Neldam 2011a</i>)		Littlejohn 2009 (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)**		Homogeniczność [^] Grupy badane RD/MD (95% CI)	Homogeni- czność [^] Grupy kontrolne RD/MD (95% CI)
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO10 (MONO)	TELM+AMLO (FC)	AMLO10 (MONO)		
Populacja – dane demograficzne						
Liczba chorych	TELM40+AMLO10: N=315	315	TELM40+AMLO10: N=129*	129*	n/d	n/d

Cecha		TEAMSTA-10 (publikacja Neldam 2011a)		Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009)**		Homogeniczność [^] Grupy badane RD/MD (95% CI)	Homogeni- czność [^] Grupy kontrolne RD/MD (95% CI)
		TELM+AMLO (FDC)	AMLO10 (MONO)	TELM+AMLO (FC)	AMLO10 (MONO)		
		TELM80+AMLO10: N=317		TELM80+AMLO10: N=142*			
Mężczyźni, n (%)		TELM40+AMLO10: 170 (54,0)	187 (59,4)	TELM40+AMLO10: 62 (48,1)*	65 (50,4)*	TELM40+AMLO10: Wysoka RD (95% CI): 0,06 (-0,04; 0,16)	Wysoka RD (95% CI): 0,09 (-0,01; 0,19)
		TELM80+AMLO10: 171 (53,9)		TELM80+AMLO10: 64 (45,1)*		TELM80+AMLO10: Wysoka RD (95% CI): 0,09 (-0,01; 0,19)	
Wiek, średnia (SD) [lata]		TELM40+AMLO10: 57,6 (9,4)	56,4 (10,4)	TELM40+AMLO10: 53,3 (11,3)*	53,4 (10,7)*	TELM40+AMLO10: Niska MD (95% CI): 4,30 (2,09; 6,51)	Wysoka MD (95% CI): 3,00 (0,83; 5,17)
		TELM80+AMLO10: 55,5 (9,8)		TELM80+AMLO10: 53,9 (11,6)*		TELM80+AMLO10: Wysoka MD (95% CI): 1,60 (-0,59; 3,79)	
Rasa, n (%)	Kaukaska	TELM40+AMLO10: 313 (99,4)	315 (100,0)	1160 (79,4) / N=1461		TELM40+AMLO10: Średnia [^]	Niska [^]
		TELM80+AMLO10: 313 (98,7)				TELM80+AMLO10: Średnia [^]	
	Inna	Inna lub b/d: TELM40+AMLO10: 2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0) / N=1461		TELM40+AMLO10: Wysoka [^]	Wysoka [^]
		Inna lub b/d: TELM80+AMLO10: 4 (1,3)				TELM80+AMLO10: Wysoka [^]	

Cecha		TEAMSTA-10 (publikacja <i>Neldam 2011a</i>)		Littlejohn 2009 (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)**		Homogeniczność [^] Grupy badane RD/MD (95% CI)	Homogeni- czność [^] Grupy kontrolne RD/MD (95% CI)
		TELM+AMLO (FDC)	AMLO10 (MONO)	TELM+AMLO (FC)	AMLO10 (MONO)		
Czas trwania choroby, n (%)	<1 rok	TELM40+AMLO10: 49 (15,6)	33 (10,5)	211 (14,4) / N=1461		TELM40+AMLO10: Wysoka [^]	Wysoka [^]
		TELM80+AMLO10: 43 (13,6)				TELM80+AMLO10: Wysoka [^]	
	1-5 lat	TELM40+AMLO10: 97 (30,8)	98 (31,1)	444 (30,4) / N=1461		TELM40+AMLO10: Wysoka [^]	Wysoka [^]
		TELM80+AMLO10: 99 (31,2)				TELM80+AMLO10: Wysoka [^]	
	>5 lat	TELM40+AMLO10: 169 (53,7)	184 (58,4)	806 (55,2) / N=1461		TELM40+AMLO10: Wysoka [^]	Wysoka [^]
		TELM80+AMLO10: 175 (55,0)				TELM80+AMLO10: Wysoka [^]	
Ciśnienie krwi (po zakończeniu etapu I) średnia (SD) [mmHg]	SBP	TELM40+AMLO10: 148,2 (9,5)	146,9 (10,3)	153,2 (12,1) / N=1461		TELM40+AMLO10: Wysoka [^]	Wysoka [^]
		TELM80+AMLO10: 147,6 (9,6)				TELM80+AMLO10: Wysoka [^]	
	DBP	TELM40+AMLO10: 95,5 (4,0)	95,6 (4,0)	101,7 (4,3) / N=1461		TELM40+AMLO10: Wysoka [^]	Wysoka [^]
		TELM80+AMLO10: 95,6 (4,1)				TELM80+AMLO10: Wysoka [^]	
Występowanie cukrzycy, n (%)		TELM40+AMLO10: 36 (11,4)	37 (11,7)	238 (16,3) / N=1461		TELM40+AMLO10: Wysoka [^]	Wysoka [^]
		TELM80+AMLO10: 47 (14,8)				TELM80+AMLO10: Wysoka [^]	

Cecha	TEAMSTA-10 (publikacja Neldam 2011a)		Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009)**		Homogeniczność [^] Grupy badane RD/MD (95% CI)	Homogeni- czność [^] Grupy kontrolne RD/MD (95% CI)
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO10 (MONO)	TELM+AMLO (FC)	AMLO10 (MONO)		
Interwencja i komparator						
Interwencja i komparator	Lek złożony: TELM40+AMLO10; TELM80+AMLO10	Monoterapia AMLO10	Leczenie skojarzone TELM+AMLO, w tym: TELM40+AMLO10; TELM80+AMLO10	Monoterapia m.in. AMLO10	Wysoka	Wysoka
	<p><u>I etap:</u> AMLO p.o. w dawce 5 mg, raz/dobę przez 2 tygodnie, a następnie w dawce 10 mg raz/dobę przez kolejne 6 tygodni;</p> <p><u>II etap:</u> leki przyjmowano p.o. każdego dnia rano między godziną 8 a 10, przez 8 tygodni; jeżeli chory pominął dawkę leku zalecano przyjęcie kolejnej dawki bez zmian</p>		<p><u>I etap:</u> wszyscy chorzy otrzymywali placebo przez 21-28 dni, etap zaprzestania stosowania wcześniej stosowanych leków hipotensyjnych;</p> <p><u>II etap:</u> leki przyjmowano p.o. każdego dnia rano o godzinie 8 (±1 godzina) przez 8 tygodni (chorzy docelowo stosujących AMLO w dawce 10 mg przez pierwsze 2 tygodnie stosowali niskie dawki AMLO (5 mg), a przez kolejne 6 tygodni podawano im zwiększone dawki (10 mg)); jeżeli chory pominął dawkę leku zalecano przyjęcie kolejnej dawki bez zmian</p>			
Przestrzeżenie zaleceń terapeutycznych	Przestrzeżenie zaleconego dawkowania leku w ramach badania było wysokie, nie różniło się między grupami i wynosiło 99,0% – u 940 chorych mieściło się w granicach 80-120% w czasie ostatnich 4 tygodni trwania badania.		Przestrzeżenie zaleconego dawkowania leku w ramach badania było wysokie, nie różniło się między grupami i wynosiło 98,4%.		Wysoka	Wysoka
Punkty końcowe						
Wspólne punkty końcowe, definicja	Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg] – brak różnic w definicjach				Wysoka	
	Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg) – brak różnic w definicjach				Wysoka	

Cecha	TEAMSTA-10 (publikacja Neldam 2011a)		Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009)**		Homogeniczność [^] Grupy badane RD/MD (95% CI)	Homogeni- czność [^] Grupy kontrolne RD/MD (95% CI)
	TELM+AMLO (FDC)	AMLO10 (MONO)	TELM+AMLO (FC)	AMLO10 (MONO)		
	Uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg) – brak różnic w definicjach				Wysoka	
	Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥ 15 mmHg) – brak różnic w definicjach				Wysoka	
	Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥ 10 mmHg) – brak różnic w definicjach				Wysoka	
	Profil bezpieczeństwa – częstość występowania obrzęku obwodowego – jedyna różnica dotyczyła zastosowanej klasyfikacji MedDRA, tzn. w badaniu TEAMSTA-10 użyto edycji 11.1, w badaniu Littlejohn 2009 zastosowano edycję 10. Uznano natomiast, że nie wpływa to na wyniki porównania.				Wysoka	
Metodyka badania						
Randomizacja	Tak, randomizację prowadzono z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej; po etapie przesiewowym (etap I) chorych przydzielono w stosunku 1:1:1 do grup TELM40/AMLO10, TELM80/AMLO10 i AMLO10		Tak, brak opisu metody randomizacji		Średnia	
Zaślepienie	Tak, podwójne, brak opisu metody zaślepienia.		Tak, podwójne.		Średnia	
Liczba ośrodków	97		150		Średnia	
Ocena w skali Jadad	4/5		4/5		Wysoka	

*dane z clinicaltrials.gov (NCT00281580)

**dla większości parametrów podano dane demograficzne jedynie dla wszystkich chorych ogółem (TELM 0/20/40/80 + AMLO 0/2,5/5/10)

[^]w sytuacji, gdy dane w badaniu Littlejohn 2009 (badanie dla komparatora) przedstawiono dla ogółu chorych biorących udział w badaniu, przez co niemożliwe było obliczenie parametrów RD/MD (95% CI), homogeniczność oceniono w następujący sposób: wysoką homogeniczność stwierdzano, gdy odsetki w obu grupach były zbliżone tj. różnica między nimi nie przekraczała 5%, natomiast niską homogeniczność gdy różnica między grupami wynosiła >20%

Tabela 10.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Cecha	TEAMSTA Severe HTN (publikacja Neutel 2012)		Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009a)*		Homogeniczność [^] Grupy badane RD/MD (95% CI)	Homogeniczność [^] Grupy kontrolne RD/MD (95% CI)
	TELM80+AMLO10 (FDC)	AMLO10/TELM80 (MONO)	TELM80+AMLO10 (FC)	AMLO10/TELM80 (MONO)		
Populacja – dane demograficzne						
Liczba chorych	421	AMLO10: N=220 TELM80: N=217	105	AMLO10: N=87 TELM80: N=92	n/d	n/d
Mężczyźni, n (%)	219 (52,0)	AMLO10: 118 (53,6) TELM80: 108 (49,8)	564 (52,3) / N=1078		Wysoka [^]	AMLO10: Wysoka [^] TELM80: Wysoka [^]
Wiek, średnia (SD) [lata]	58,0 (10,4)	AMLO10: 58,6 (10,5) TELM80: 58,1 (10,2)	52,6 (10,9) / N=1078		Wysoka [^]	AMLO10: Wysoka [^] TELM80: Wysoka [^]
Rasa, n (%)	Kaukaska	AMLO10: 190 (86,4)	848 (78,7) / N=1078		Średnia [^]	AMLO10: Średnia [^]
		TELM80: 186 (85,7)				TELM80: Średnia [^]
	Azjatycka	AMLO10: 14 (6,4)	49 (4,5) / N=1078		Wysoka [^]	AMLO10: Wysoka [^]
		TELM80: 14 (6,5)				TELM80: Wysoka [^]
	Czarna	AMLO10: 15 (6,8)	181 (16,8) / N=1078		Średnia [^]	AMLO10: Średnia [^]
		TELM80: 15 (6,9)				TELM80: Średnia [^]
	Inna	AMLO10: 1 (0,5)	0 (0,0) / N=1078		Wysoka [^]	AMLO10: Wysoka [^]
		TELM80: 2 (0,9)				TELM80: Wysoka [^]
Czas trwania choroby, n (%)	<1 rok	AMLO10: 20 (9,1)	153 (14,2) / N=1076		Średnia [^]	AMLO10: Średnia [^]
		TELM80: 25 (11,5)				TELM80: Wysoka [^]

Cecha		TEAMSTA Severe HTN (publikacja Neutel 2012)		Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009a)*		Homogeniczność [^] Grupy badane RD/MD (95% CI)	Homogeniczność [^] Grupy kontrolne RD/MD (95% CI)
		TELM80+AMLO10 (FDC)	AMLO10/TELM80 (MONO)	TELM80+AMLO10 (FC)	AMLO10/TELM80 (MONO)		
	1-5 lat	124 (29,5)	AMLO10: 72 (32,7)	327 (30,3) / N=1076	Wysoka [^]	AMLO10: Wysoka [^]	
			TELM80: 64 (29,5)			TELM80: Wysoka [^]	
	>5 lat	259 (61,5)	AMLO10: 128 (58,2)	>5 lat: 596 (55,3) / N=1076	Średnia [^]	AMLO10: Wysoka [^]	
			TELM80: 128 (59,0)			TELM80: Wysoka [^]	
Liczba wcześniej stosowanych leków hipotensyjnych, n (%)	0	49 (11,6)	AMLO10: 26 (11,8)	238 (22,1)	Średnia [^]	AMLO10: Średnia [^]	
			TELM80: 37 (17,1)			TELM80: Średnia [^]	
	1	133 (31,6)	AMLO10: 78 (35,5)	403 (37,4)	Średnia [^]	AMLO10: Wysoka [^]	
			TELM80: 67 (30,9)			TELM80: Średnia [^]	
	≥2	239 (56,8)	AMLO10: 116 (52,7)	437 (40,5)	Średnia [^]	AMLO10: Średnia [^]	
			TELM80: n=113 (52,1)			TELM80: Średnia [^]	
Ciśnienie krwi (po zakończeniu etapu I) średnia (SD) [mmHg]	SBP	185,4 (4,6)	AMLO10: 185,2 (4,5)	154,7 (11,7) / N=1078	Średnia [^]	AMLO10: Średnia [^]	
			TELM80: 185,6 (4,5)			TELM80: Średnia [^]	
	DBP	103,2 (6,3)	AMLO10: 103,5 (6,2)	103,5 (3,5) / N=1078	Wysoka [^]	AMLO10: Wysoka [^]	
			TELM80: 103,4 (6,8)			TELM80: Wysoka [^]	
Występowanie cukrzycy typu 2, n (%)		72 (17,1)	AMLO10: 23 (10,5)	168 (15,6) / N=1078 ^{^^}	Wysoka [^]	AMLO10: Średnia [^]	
			TELM80: 34 (15,7)			TELM80: Wysoka [^]	

Cecha	TEAMSTA Severe HTN (publikacja Neutel 2012)		Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009a)*		Homogeniczność [^] Grupy badane RD/MD (95% CI)	Homogeniczność [^] Grupy kontrolne RD/MD (95% CI)
	TELM80+AMLO10 (FDC)	AMLO10/TELM80 (MONO)	TELM80+AMLO10 (FC)	AMLO10/TELM80 (MONO)		
Interwencja i komparator						
Interwencja i komparator	Lek złożony: TELM80+AMLO10	Monoterapia AMLO10; TELM10	Leczenie skojarzone TELM+AMLO, w tym: TELM80+AMLO10	Monoterapia m.in. AMLO10; TELM10	Wysoka	Wysoka
	<u>I etap:</u> PLC przez 1-14 dni; <u>II etap:</u> leki przyjmowano p.o. raz na dobę, rano mniej więcej o tej samej godzinie przez cały okres trwania badania; AMLO stosowano w dawce 5 mg przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie w dawce 10 mg przez 6 tygodni		<u>I etap:</u> wszyscy chorzy otrzymywali placebo przez 21-28 dni, etap zaprzestania stosowania wcześniej stosowanych leków hipotensyjnych; <u>II etap:</u> leki przyjmowano p.o. każdego dnia rano o godzinie 8 (±1 godzina) przez 8 tygodni (chorzy docelowo stosujących AMLO w dawce 10 mg przez pierwsze 2 tygodnie stosowali niskie dawki AMLO (5 mg), a przez kolejne 6 tygodni podawano im zwiększone dawki (10 mg)); jeżeli chory pominął dawkę leku zalecano przyjęcie kolejnej dawki bez zmian			
Przestrzeżenie zaleceń terapeutycznych	Przestrzeżenie zaleconego dawkowania leku w ramach badania było wysokie, nie różniło się między grupami i wynosiło <u>97,3%</u> – u 835 chorych mieściło się w granicach 80-120% w czasie ostatnich 4 tygodni trwania badania.		Przestrzeżenie zaleconego dawkowania leku w ramach badania było wysokie, nie różniło się między grupami i wynosiło <u>>96%</u> .		Wysoka	Wysoka
Punkty końcowe						
Wspólne punkty końcowe, definicja	Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg] – brak różnic w definicjach				Wysoka	
	Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg) – brak różnic w definicjach				Wysoka	
	Uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg) – brak różnic w definicjach				Wysoka	

Cecha	TEAMSTA Severe HTN (publikacja Neutel 2012)		Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009a)*		Homogeniczność [^] Grupy badane RD/MD (95% CI)	Homogeniczność [^] Grupy kontrolne RD/MD (95% CI)
	TELM80+AMLO10 (FDC)	AMLO10/TELM80 (MONO)	TELM80+AMLO10 (FC)	AMLO10/TELM80 (MONO)		
	Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥ 15 mmHg) – brak różnic w definicjach				Wysoka	
	Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥ 10 mmHg) – brak różnic w definicjach				Wysoka	
	Profil bezpieczeństwa – częstość występowania obrzęku obwodowego – jedyna różnica dotyczyła zastosowanej klasyfikacji MedDRA, tzn. w badaniu TEAMSTA-10 użyto edycji 12.1, w badaniu Littlejohn 2009a zastosowano edycję 10 (dane z badania Littlejohn 2009). Uznano natomiast, że nie wpływa to na wyniki porównania.				Wysoka	
Metodyka badania						
Randomizacja	Tak, brak opisu metody randomizacji		Tak, brak opisu metody randomizacji		Wysoka	
Zaślepienie	Tak, podwójne, brak opisu metody zaślepienia.		Tak, podwójne. Wykorzystano metodę maskowania tą samą drogą podania, o tej samej porze.		Średnia	
Liczba ośrodków	114		150		Wysoka	
Ocena w skali Jadad	3/5		4/5		Średnia	

*dla większości parametrów podano dane demograficzne jedynie dla wszystkich chorych ogółem (TELM 0/20/40/80 + AMLO 0/2,5/5/10)

[^]dane dla badania Littlejohn 2009 (badanie dla komparatora) uwzględniono dla ogółu chorych biorących udział w badaniu, dlatego też niemożliwe było obliczenie parametrów RD/MD (95% CI). W związku z czym homogeniczność oceniono w następujący sposób: wysoką homogeniczność stwierdzano, gdy odsetki w obu grupach były zbliżone tj. różnica między nimi nie przekraczała 5%, natomiast niską homogeniczność gdy różnica między grupami wynosiła >20%

^{^^}w badaniu Littlejohn 2009a nie podano informacji jaki typ cukrzycy występował u chorych

3.8.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [6] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 8.7).

3.8.6. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10*, *TEAMSTA Severe HTN*, *TEAMSTA Diabetes*, *TEAMSTA Protect I* oraz *Littlejohn 2009* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 8.6 (Tabela 54).

W związku z opisem utraty chorych, zastosowaniem podwójnego zaślepienia w badaniu oraz prawidłowym przedstawieniem wyników ryzyko błędu związanego z wykluczeniem, ze znajomością interwencji oraz z raportowaniem określono jako niskie we wszystkich włączonych badaniach randomizowanych.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych było niemożliwe do określenia w przypadku większości z ww. badań, z uwagi na brak wystarczających informacji zawartych w analizowanych badaniach.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration

Domena	TEAMSTA-5	TEAMSTA-10	TEAMSTA Severe HTN	TEAMSTA Diabetes	TEAMSTA Protect I	Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009 oraz Littlejohn 2009a)
Uzasadnienie oceny						
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji. Podano jedynie informację, że po etapie przesiewowym (etap I), chorych przydzielono w stosunku 1:1:1:1 do grup TELM40/AMLO5, TELM80/AMLO5, AMLO5 i AMLO10.	Randomizację prowadzono z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej; po etapie przesiewowym (etap I) chorych przydzielono w stosunku 1:1:1 do grup TELM40/AMLO10, TELM80/AMLO10 i AMLO10.	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji. Po etapie przesiewowym (etap I), chorych zrandomizowano w stosunku (2:1:1) do 1 z 3 grup: AMLO10, TELM80, TELM80/AMLO10	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji. Podano jedynie informację, że po I etapie badania chorych przydzielono w stosunku 1:1 do grup TELM80+AMLO10 lub AMLO10.	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji. Chorych przydzielono do grup TELM80+AMLO10 lub OLM40+HYDRO25.	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji. Podano jedynie informację, iż chorych przydzielono do 1 z 16 grup stosujących telmisartan w dawkach 20, 40, 80 mg oraz amlodypinę w dawkach 2,5, 5, 10 mg lub placebo.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	TEAMSTA-5	TEAMSTA-10	TEAMSTA Severe HTN	TEAMSTA Diabetes	TEAMSTA Protect I	Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009 oraz Littlejohn 2009a)
Uzasadnienie oceny						
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji.	Randomizację prowadzono z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej.	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji.	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji.	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji.	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy (ang. <i>blinding of participants and personnel</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Nie podano informacji na temat metody zaślepienia w badaniu.	Badanie podwójnie zaślepienie. Nie podano informacji na temat metody zaślepienia w badaniu.	Badanie podwójnie zaślepienie. Nie podano informacji na temat metody zaślepienia w badaniu.	Badanie podwójnie zaślepienie, maskowane. Chorzy otrzymywali lek w tej samej postaci (2 kapsułki i 2 tabletki) o tej samej porze, tą samą drogą podania.	Badanie podwójnie zaślepienie. Nie podano informacji na temat metody zaślepienia w badaniu.	Badanie podwójnie zaślepienie, maskowane. Chorzy otrzymywali lek o tej samej porze, tą samą drogą podania.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu

Domena	TEAMSTA-5	TEAMSTA-10	TEAMSTA Severe HTN	TEAMSTA Diabetes	TEAMSTA Protect I	Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009 oraz Littlejohn 2009a)
Uzasadnienie oceny						
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)						
Wybiórcze raportowanie (ang. selective reporting)	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)						
Inne źródła błędów	Brak.	Brak.	Brak.	Brak.	Brak.	Brak.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmian ciśnienia tętniczego) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich **MD** oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego

podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [40].

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 12.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg) parametr OR wyniósł 2,15 (95% CI: 1,48; 3,10), oznacza to, że szansa uzyskania

kontroli ciśnienia tętniczego krwi w grupie chorych leczonych TELM40+AMLO5 (FDC) jest 2,15 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta świadczy o przewadze grupy badanej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,17 (95% CI: 0,09; 0,25), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 17% większe w grupie leczonej TELM40+AMLO5 (FDC) niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 6 (95% CI: 4; 12), co oznacza, że należy poddać 6 chorych leczeniu TELM40+AMLO5 (FDC) zamiast zastosować AMLO5 w monoterapii, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi w czasie 8 tygodni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzeń niepożądanych) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania obrzęku obwodowego w czasie 8 tygodni parametr OR wyniósł 0,10 (95% CI: 0,05; 0,20), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej TELM80+AMLO5 (FDC) stanowi 10% tej szansy w grupie leczonej AMLO10. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta świadczy o przewadze grupy badanej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,24 (95% CI: -0,29; -0,18), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 24% niższe w grupie leczonej TELM80+AMLO5 (FDC) niż w grupie leczonej AMLO10. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 4; 6), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu TELM80+AMLO5 (FDC) zamiast AMLO10, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku obrzęku obwodowego w czasie 8 tygodni.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie

przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.10. Ocena skuteczności TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC) – porównanie pośrednie

Skuteczność TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC) została oceniona na podstawie porównania pośredniego badań:

- ⊗ badania *TEAMSTA-5* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009*) – wspólną referencję stanowiła AMLO5 lub AMLO10;
- ⊗ badania *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009*) – wspólną referencję stanowiła AMLO10;
- ⊗ badania *TEAMSTA Severe HTN* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009a*) – wspólną referencję stanowiła AMLO10 lub TELM80.

Oceny dokonano w 8-tygodniowym okresie obserwacji względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ odpowiedź na leczenie:
 - ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi;
 - ⊗ redukcja ciśnienia tętniczego krwi;
 - ⊗ zmiana ciśnienia tętniczego krwi.

Na podstawie ww. badań wykonano porównanie wszystkich wnioskowanych połączeń dawkowania TELM (40 lub 80 mg) oraz AMLO (5 lub 10 mg). Ponadto, na podstawie badania *TEAMSTA Severe HTN* i publikacji *Littlejohn 2009a* możliwa była ocena skuteczności terapii w populacji chorych z ciężką postacią nadciśnienia tętniczego.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Odpowiedź na leczenie

3.10.1.1. Odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż skuteczność leczenia oceniana na podstawie odpowiedzi na leczenie nie różni się istotnie statystycznie porównując TELM i AMLO podawane w postaci leku złożonego względem leczenia skojarzonego przy zastosowaniu odrębnych preparatów. Otrzymane wyniki odnosiły się zarówno do uzyskania ogólnej kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg) jak i oceniając jedynie rozkurczowe ciśnienie krwi (<90 mmHg).

Wyniki zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 13.

Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-5 i Littlejohn 2009

Podgrupa	Badanie TEAMSTA-5 (publikacja Neldam 2011)					Badanie Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009)					Wynik porównania pośredniego		
	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg)[^]													
TELM40+AMLO5 vs AMLO5	117 (43,3)	270	67 (26,3)	255	OR=2,15 (1,48; 3,10)	83 (58,9)	141	58 (42,3)	137	OR=1,95 (1,21; 3,14)	OR=1,10 (0,60; 2,02)	n/d	NIE
					RD=0,17 (0,09; 0,25)					RD=0,17 (0,05; 0,28)			
TELM40+AMLO5 vs AMLO10	117 (43,3)	270	103 (39,5)	261	OR=1,17 (0,83; 1,66)	83 (58,9)	141	78 (62,9)	124	OR=0,84 (0,51; 1,38)	OR=1,39 (0,76; 2,55)	n/d	NIE
					RD=0,04 (-0,05; 0,12)					RD=-0,04 (-0,16; 0,08)			
TELM80+AMLO5 vs AMLO5	139 (51,3)	271	67 (26,3)	255	OR=2,95 (2,05; 4,26)	94 (65,7)	143	58 (42,3)	137	OR=2,61 (1,61; 4,24)	OR=1,13 (0,62; 2,07)	n/d	NIE
					RD=0,25 (0,17; 0,33)					RD=0,23 (0,12; 0,35)			
TELM80+AMLO5 vs AMLO10	139 (51,3)	271	103 (39,5)	261	OR=1,62 (1,15; 2,28)	94 (65,7)	143	78 (62,9)	124	OR=1,13 (0,68; 1,87)	OR=1,43 (0,78; 2,64)	n/d	NIE
					RD=0,12 (0,03; 0,20)					RD=0,03 (-0,09; 0,14)			
Uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg)													
TELM40+AMLO5 vs AMLO5	153 (56,7)	270	107 (42,0)	255	OR=1,81 (1,28; 2,56)	101 (71,6)	141	72 (52,6)	137	OR=2,28 (1,39; 3,75)	OR=0,79 (0,43; 1,45)	n/d	NIE

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-5</i> (publikacja <i>Neldam 2011</i>)					Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)					Wynik porównania pośredniego		
	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
					RD=0,15 (0,06; 0,23)					RD=0,19 (0,08; 0,30)	RD=-0,04 (-0,18; 0,10)		
TELM40+AMLO5 vs AMLO10	153 (56,7)	270	148 (56,7)	261	OR=1,00 (0,71; 1,41) RD=-0,0004 (-0,08; 0,08)	101 (71,6)	141	91 (73,4)	124	OR=0,92 (0,53; 1,57) RD=-0,02 (-0,13; 0,09)	OR=1,09 (0,57; 2,07) RD=0,02 (-0,12; 0,16)	n/d	NIE
TELM80+AMLO5 vs AMLO5	173 (63,8)	271	107 (42,0)	255	OR=2,44 (1,72; 3,47) RD=0,22 (0,14; 0,30)	107 (74,8)	143	72 (52,6)	137	OR=2,68 (1,62; 4,45) RD=0,22 (0,11; 0,33)	OR=0,91 (0,49; 1,68) RD=0,00 (-0,14; 0,14)	n/d	NIE
TELM80+AMLO5 vs AMLO10	173 (63,8)	271	148 (56,7)	261	OR=1,35 (0,95; 1,91) RD=0,07 (-0,01; 0,15)	107 (74,8)	143	91 (73,4)	124	OR=1,08 (0,62; 1,87) RD=0,01 (-0,09; 0,12)	OR=1,25 (0,65; 2,40) RD=0,06 (-0,07; 0,19)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

^wg danych z raportu *EMA 2010* dla badania *TEAMSTA-5* – chorzy, którzy uzyskali optymalne, normalnie oraz wysokie normalne ciśnienie tętnicze krwi

Tabela 14.

Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-10 i Littlejohn 2009

Podgrupa	Badanie TEAMSTA-10 (publikacja Neldam 2011a oraz raport EMA 2010)					Badanie Littlejohn 2009 (publikacja Littlejohn 2009)					Wynik porównania pośredniego		
	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg)^													
TELM40+AMLO10 vs AMLO10	146 (47,7)	306	113 (37,0)	305	OR=1,55 (1,12; 2,14) RD=0,11 (0,03; 0,18)	93 (75,6)	123	78 (62,9)	124	OR=1,83 (1,06; 3,17) RD=0,13 (0,01; 0,24)	OR=0,85 (0,45; 1,60) RD=-0,02 (-0,16; 0,12)	n/d	NIE
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	162 (52,3)*	310	113 (37,0)	305	OR=1,86 (1,35; 2,57) RD=0,15 (0,07; 0,23)	104 (76,5)	136	78 (62,9)	124	OR=1,92 (1,12; 3,28) RD=0,14 (0,02; 0,25)	OR=0,97 (0,52; 1,81) RD=0,01 (-0,13; 0,15)	n/d	NIE
Uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg)													
TELM40+AMLO10 vs AMLO10	195 (63,7)	306	156 (51,1)	305	OR=1,68 (1,21; 2,32) RD=0,13 (0,05; 0,20)	101 (82,1)	123	91 (73,4)	124	OR=1,66 (0,91; 3,06) RD=0,09 (-0,02; 0,19)	OR=1,01 (0,51; 2,01) RD=0,04 (-0,09; 0,17)	n/d	NIE
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	206 (66,5)	310	156 (51,1)	305	OR=1,89 (1,37; 2,62) RD=0,15 (0,08; 0,23)	116 (85,3)	136	91 (73,4)	124	OR=2,10 (1,13; 3,91) RD=0,12 (0,02; 0,22)	OR=0,90 (0,45; 1,81) RD=0,03 (-0,10; 0,16)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

^wg danych z raportu EMA 2010 dla badania TEAMSTA-10 – chorzy, którzy uzyskali optymalne, normalnie oraz wysokie normalne ciśnienie tętnicze krwi

*wartość podana w publikacji wynosiła 63,7%, niemniej jednak przedstawiony w publikacji wykres sugeruje wartość poniżej 60%; co więcej biorąc pod uwagę wyniki uzyskania kontroli skurczowego oraz oddzielnie rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi sugerują, iż odsetek uzyskania kontroli ciśnienia krwi nie powinien przekraczać 60,3%; Przyjęto zatem dane pochodzące z raportu EMA 2010, wg których uzyskanie kontroli stwierdzono u 162 chorych (52,3%)

Tabela 15.

Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA SEVERE* i *Littlejohn 2009a*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA SEVERE</i> (publikacja <i>Neutel 2012</i>)					Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009a</i>)					Wynik porównania pośredniego		
	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		TELM/AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg)													
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	199 (50,4)	395	73 (35,6)	205	OR=1,84 (1,30; 2,60)	77 (77,0)	100	43 (51,8)	83	OR=3,11 (1,65; 5,87)	OR=0,59 (0,29; 1,22)	n/d	NIE
					RD=0,15 (0,07; 0,23)					RD=0,25 (0,12; 0,39)			
TELM80+AMLO10 vs TELM80	199 (50,4)	395	51 (24,1)	212	OR=3,21 (2,21; 4,65)	77 (77,0)	100	32 (36,0)	89	OR=5,96 (3,16; 11,26)	OR=0,54 (0,26; 1,12)	n/d	NIE
					RD=0,26 (0,19; 0,34)					RD=0,41 (0,28; 0,54)			
Uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg)													
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	291 (73,7)	395	131 (63,9)	205	OR=1,58 (1,10; 2,27)	85 (85,0)	100	54 (65,1)	83	OR=3,04 (1,50; 6,19)	OR=0,52 (0,23; 1,15)	n/d	NIE
					RD=0,10 (0,02; 0,18)					RD=0,20 (0,08; 0,32)			

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA SEVERE</i> (publikacja <i>Neutel 2012</i>)					Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009a</i>)					Wynik porównania pośredniego		
	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		TELM/AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
TELM80+AMLO10 vs TELM80	291 (73,7)	395	112 (52,8)	212	OR=2,50 (1,76; 3,55) RD=0,21 (0,13; 0,29)	85 (85,0)	100	44 (49,4)	89	OR=5,80 (2,91; 11,54) RD=0,36 (0,23; 0,48)	OR=0,43 (0,20; 0,93) RD=-0,15 (-0,30; 0,00)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

3.10.1.2. Odpowiedź na leczenie na podstawie redukcji ciśnienia tętniczego krwi

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego badań *TEAMSTA-5 vs Littlejohn 2009* oraz *TEAMSTA-10 vs Littlejohn 2009* stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między grupami TELM+AMLO (FDC) i TELM+AMLO (FC). Jediną znamioną statystycznie przewagę stosowania leku złożonego nad leczeniem skojarzonym zaobserwowano przy dawkowaniu TELM 80 mg i AMLO 5 mg.

W przypadku populacji chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym stwierdzono znamienne statystycznie różnice, świadczące o wyższej skuteczności leków stosowanych w skojarzeniu (w oddzielnych preparatach) w ocenie odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥ 15 mmHg). Zaobserwowane różnice istotne statystycznie mogły wynikać z różnic w wyjściowych wartościach SBP, którego średnia w grupach w badaniu *TEAMSTA Severe HTN* wynosiła około 185 mmHg, a w badaniu *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009a*) – około 155 mmHg. Ponadto, otrzymane wyniki wskazywały na bardzo wysoki odsetek odpowiedzi zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej w pierwszym z tych badań, przy ogólnie niższej odpowiedzi w badaniu *Littlejohn 2009*. Natomiast wartości wyjściowe rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) były zbliżone w obu badaniach, a w otrzymanych wynikach po 8 tygodniach terapii nie wykazano różnic znamionnych statystycznie między TELM+AMLO (FDC) i TELM+AMLO (FC).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 16.

Porównanie pośrednie częstości występowania redukcji ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA-5* i *Littlejohn 2009*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-5</i> (publikacja <i>Neldam 2011</i>)					Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)					Wynik porównania pośredniego		
	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥15 mmHg)													
TELM40+AMLO5 vs AMLO5	187 (69,3)	270	118 (46,3)	255	OR=2,62 (1,83; 3,74)	125 (88,7)	141	100 (73,0)	137	OR=2,89 (1,52; 5,50)	OR=0,91 (0,43; 1,89)	n/d	NIE
					RD=0,23 (0,15; 0,31)					RD=0,16 (0,07; 0,25)			
TELM40+AMLO5 vs AMLO10	187 (69,3)	270	166 (63,6)	261	OR=1,29 (0,90; 1,85)	125 (88,7)	141	102 (82,3)	124	OR=1,69 (0,84; 3,38)	OR=0,76 (0,35; 1,67)	n/d	NIE
					RD=0,06 (-0,02; 0,14)					RD=0,06 (-0,02; 0,15)			
TELM80+AMLO5 vs AMLO5	200 (73,8)	271	118 (46,3)	255	OR=3,27 (2,27; 4,72)	120 (83,9)	143	100 (73,0)	137	OR=1,93 (1,08; 3,46)	OR=1,69 (0,85; 3,37)	6 (4; 25)	TAK
					RD=0,28 (0,19; 0,36)					RD=0,11 (0,01; 0,20)			
TELM80+AMLO5 vs AMLO10	200 (73,8)	271	166 (63,6)	261	OR=1,61 (1,11; 2,33)	120 (83,9)	143	102 (82,3)	124	OR=1,13 (0,59; 2,14)	OR=1,42 (0,68; 3,00)	n/d	NIE
					RD=0,10 (0,02; 0,18)					RD=0,02 (-0,07; 0,11)			
Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg)													
TELM40+AMLO5 vs AMLO5	177 (65,6)	270	116 (45,5)	255	OR=2,28 (1,60; 3,24)	114 (80,9)	141	93 (67,9)	137	OR=2,00 (1,15; 3,47)	OR=1,14 (0,59; 2,20)	n/d	NIE

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-5</i> (publikacja <i>Neldam 2011</i>)					Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)					Wynik porównania pośredniego		
	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
					RD=0,20 (0,12; 0,28)					RD=0,13 (0,03; 0,23)	RD=0,07 (-0,06; 0,20)		
TELM40+AMLO5 vs AMLO10	177 (65,6)	270	163 (62,5)	261	OR=1,14 (0,80; 1,63) RD=0,03 (-0,05; 0,11)	114 (80,9)	141	106 (85,5)	124	OR=0,72 (0,37; 1,38) RD=-0,05 (-0,14; 0,04)	OR=1,58 (0,75; 3,35) RD=0,08 (-0,04; 0,20)	n/d	NIE
TELM80+AMLO5 vs AMLO5	187 (69,0)	271	116 (45,5)	255	OR=2,67 (1,87; 3,81) RD=0,24 (0,15; 0,32)	127 (88,8)	143	93 (67,9)	137	OR=3,76 (2,00; 7,06) RD=0,21 (0,12; 0,30)	OR=0,71 (0,34; 1,46) RD=0,03 (-0,09; 0,15)	n/d	NIE
TELM80+AMLO5 vs AMLO10	187 (69,0)	271	163 (62,5)	261	OR=1,34 (0,93; 1,92) RD=0,07 (-0,02; 0,15)	127 (88,8)	143	106 (85,5)	124	OR=1,35 (0,66; 2,77) RD=0,03 (-0,05; 0,11)	OR=0,99 (0,44; 2,22) RD=0,04 (-0,08; 0,16)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

Tabela 17.

Porównanie pośrednie częstości występowania redukcji ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-10</i> (publikacja <i>Neldam 2011a</i>)					Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)					Wynik porównania pośredniego		
	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥15 mmHg)													
TELM40+AMLO10 vs AMLO10	198 (64,7)	306	165 (54,1)	305	OR=1,56 (1,12; 2,15)	113 (91,9)	123	102 (82,3)	124	OR=2,44 (1,10; 5,39)	OR=0,64 (0,27; 1,51)	n/d	NIE
					RD=0,11 (0,03; 0,18)					RD=0,10 (0,01; 0,18)			
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	204 (65,8)	310	165 (54,1)	305	OR=1,63 (1,18; 2,26)	123 (90,4)	136	102 (82,3)	124	OR=2,04 (0,98; 4,25)	OR=0,82 (0,37; 1,84)	n/d	NIE
					RD=0,12 (0,04; 0,19)					RD=0,08 (-0,002; 0,17)			
Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg)													
TELM40+AMLO10 vs AMLO10	202 (66,0)	306	163 (53,4)	305	OR=1,69 (1,22; 2,35)	113 (91,9)	123	106 (85,5)	124	OR=1,92 (0,85; 4,34)	OR=0,88 (0,37; 2,12)	n/d	NIE
					RD=0,13 (0,05; 0,20)					RD=0,06 (-0,01; 0,14)			
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	213 (68,7)	310	163 (53,4)	305	OR=1,91 (1,38; 2,66)	124 (91,2)	136	106 (85,5)	124	OR=1,75 (0,81; 3,81)	OR=1,09 (0,47; 2,53)	n/d	NIE
					RD=0,15 (0,08; 0,23)					RD=0,06 (-0,02; 0,14)			
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

Tabela 18.

Porównanie pośrednie częstości występowania redukcji ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA SEVERE* i *Littlejohn 2009a*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA SEVERE</i> (publikacja <i>Neutel 2012</i>)					Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009a</i>)					Wynik porównania pośredniego		
	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		TELM/AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥15 mmHg)													
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	394 (99,7)	395	202 (98,5)	205	OR=5,85 (0,60; 56,61)	91 (91,0)	100	64 (77,1)	83	OR=3,00 (1,28; 7,06)	OR=1,95 (0,17; 22,12)	7 (4; 50)	TAK
					RD=0,01 (-0,01; 0,03)					RD=0,14 (0,03; 0,25)	RD=-0,13 (-0,24; -0,02)		
TELM80+AMLO10 vs TELM80	394 (99,7)	395	194 (91,5)	212	OR=36,56 (4,84; 275,85)	91 (91,0)	100	62 (69,7)	89	OR=4,40 (1,94; 10,00)	OR=8,31 (0,94; 73,61)	7 (4; 100)	TAK
					RD=0,08 (0,04; 0,12)					RD=0,21 (0,10; 0,32)	RD=-0,13 (-0,25; -0,01)		
Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg)													
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	361 (91,4)	395	172 (83,9)	205	OR=2,04 (1,22; 3,40)	93 (93,0)	100	69 (83,1)	83	OR=2,70 (1,03; 7,03)	OR=0,76 (0,25; 2,24)	n/d	NIE
					RD=0,07 (0,02; 0,13)					RD=0,10 (0,004; 0,19)	RD=-0,03 (-0,14; 0,08)		
TELM80+AMLO10 vs TELM80	361 (91,4)	395	147 (69,3)	212	OR=4,69 (2,97; 7,41)	93 (93,0)	100	67 (75,3)	89	OR=4,36 (1,76; 10,80)	OR=1,08 (0,39; 2,97)	n/d	NIE
					RD=0,22 (0,15; 0,29)					RD=0,18 (0,07; 0,28)	RD=0,04 (-0,09; 0,17)		
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

3.10.1.3. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi

Na podstawie oceny zmiany ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w porównywanych pośrednio grupach TELM+AMLO podawanych w formie leku złożonego względem terapii skojarzonej odrębnymi preparatami tych leków. Obserwowane średnie zmiany względem wartości początkowych we wszystkich grupach u chorych stosujących TELM+AMLO były istotne klinicznie (zmiana o >7,5 mmHg).

Wg danych literaturowych redukcja DBP o 5 mmHg jest związana z 41% zmniejszeniem występowania udaru, a o 10 mmHg ze zmniejszonym o około połowę ryzykiem zgonu z powodu udaru mózgu [10, 35].

Wyniki zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 19.

Porównanie pośrednie zmian ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-5 i Littlejohn 2009

Podgrupa	Badanie TEAMSTA-5 (raport EMA 2010)					Badanie Littlejohn 2009 (raport EMA 2010)					Wynik porównania pośredniego	
	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		MD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		AMLO (MONO)		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg]												
TELM40+AMLO5 vs AMLO5	-9,4 (8,0)	251	-5,7 (7,6)	229	-3,70 (-5,10; -2,30)	-16,0 (7,6)	141	-13,0 (7,9)	137	-3,00 (-4,82; -1,18)	-0,70 (-3,00; 1,60)	NIE
TELM40+AMLO5 vs AMLO10	-9,4 (8,0)	251	-7,9 (7,0)	225	-1,50 (-2,85; -0,15)	-16,0 (7,6)	141	-16,5 (7,1)	124	0,50 (-1,27; 2,27)	-2,00 (-4,23; 0,23)	NIE
TELM80+AMLO5 vs AMLO5	-10,6 (8,0)	245	-5,7 (7,6)	229	-4,90 (-6,30; -3,50)	-17,8 (8,5)	143	-13,0 (7,9)	137	-4,80 (-6,72; -2,88)	-0,10 (-2,48; 2,28)	NIE
TELM80+AMLO5 vs AMLO10	-10,6 (8,0)	245	-7,9 (7,0)	225	-2,70 (-4,06; -1,34)	-17,8 (8,5)	143	-16,5 (7,1)	124	-1,30 (-3,17; 0,57)	-1,40 (-3,71; 0,91)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

Tabela 20.

Porównanie pośrednie zmian ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-10 i Littlejohn 2009

Podgrupa	Badanie TEAMSTA-10 (raport EMA 2010)					Badanie Littlejohn 2009 (raport EMA 2010)					Wynik porównania pośredniego	
	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		MD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		AMLO (MONO)		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg]												
TELM40+AMLO10 vs AMLO10	-8,8 (7,0)	306	-6,1 (6,5)	305	-2,70 (-3,77; -1,63)	-19,6 (7,9)	123	-16,5 (7,1)	124	-3,10 (-4,97; -1,23)	0,40 (-1,75; 2,55)	NIE
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	-8,9 (6,6)	310	-6,1 (6,5)	305	-2,80 (-3,84; -1,76)	-18,6 (7,7)	136	-16,5 (7,1)	124	-2,10 (-3,90; -0,30)	-0,70 (-2,78; 1,38)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

Tabela 21.

Porównanie pośrednie zmian ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA SEVERE i Littlejohn 2009a

Podgrupa	Badanie TEAMSTA SEVERE (publikacja Neutel 2012)					Badanie Littlejohn 2009 (raport EMA 2010)					Wynik porównania pośredniego	
	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		MD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		TELM/AMLO (MONO)		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg]												
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	-18,7 (8,0)	379	-16,3 (8,1)	195	-2,40 (-3,79; -1,01)	-20,4 (7,3)	100	-17,1 (7,6)	83	-3,30 (-5,47; -1,13)	0,90 (-1,68; 3,48)	NIE

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA SEVERE</i> (publikacja <i>Neutel 2012</i>)					Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (raport <i>EMA 2010</i>)					Wynik porównania pośredniego	
	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		MD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		TELM/AMLO (MONO)		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
TELM80+AMLO10 vs TELM80	-18,7 (8,0)	379	-13,8 (8,0)	189	-4,90 (-6,30; -3,50)	-20,4 (7,3)	100	-13,9 (9,2)	89	-6,50 (-8,89; -4,11)	1,60 (-1,17; 4,37)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

3.11. Ocena bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC) – porównanie pośrednie

Profil bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC) została oceniona na podstawie porównania pośredniego badań:

- ⊗ badania *TEAMSTA-5* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009*) – wspólną referencję stanowiła AMLO10;
- ⊗ badania *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009*) – wspólną referencję stanowiła AMLO10;
- ⊗ badania *TEAMSTA Severe HTN* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009a*) – wspólną referencję stanowiła AMLO10 lub TELM80.

Oceny dokonano w 8-tygodniowym okresie obserwacji względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Po przeprowadzonej analizie dostępnych danych, porównanie pośrednie możliwe było do wykonania wyłącznie w odniesieniu do częstości występowania obrzęku obwodowego tj. zdarzenia niepożądanego raportowanego jako jedno z najczęściej występujących u chorych w populacji docelowej. Na podstawie ww. badań wykonano porównanie wszystkich wnioskowanych połączeń dawkowania TELM (40 lub 80 mg) oraz AMLO (5 lub 10 mg). Ponadto, na podstawie badania *TEAMSTA Severe HTN* i publikacji *Littlejohn 2009a* możliwa była analiza populacji chorych z ciężką postacią nadciśnienia tętniczego.

Wyniki przedstawiono poniżej.

3.11.1. Zdarzenia niepożądane

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do stosowania TELM+AMLO w postaci leku złożonego względem leków tych podawanych w formie terapii skojarzonej.

Jedyną różnicę świadczącą na korzyść leczenia skojarzonego stwierdzono w przypadku TELM w dawce 40 mg i AMLO 10 mg na podstawie porównania badań *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009*. Różnica ta mogła wynikać z rozbieżności, które stwierdzono w grupach stanowiących wspólną referencję (AMLO), przy zbliżonym odsetku w grupach badanych TELM+AMLO.

Wyniki zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 22.

Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA-5* i *Littlejohn 2009*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-5</i> (publikacja <i>Neldam 2011</i>)					Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)					Wynik porównania pośredniego		
	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Obrzęk obwodowy													
TELM40+AMLO5 vs AMLO10	14 (5,1)	277	75 (27,2) [^]	276	OR=0,14 (0,08; 0,26)	2 (1,4)	143*	23 (17,8)	129	OR=0,07 (0,02; 0,28)	OR=2,00 (0,47; 8,48)	n/d	NIE
					RD=-0,22 (-0,28; -0,16)					RD=-0,16 (-0,23; -0,10)			
TELM80+AMLO5 vs AMLO10	10 (3,6)	277	75 (27,2) [^]	276	OR=0,10 (0,05; 0,20)	3 (2,1)	146*	23 (17,8)	129	OR=0,10 (0,03; 0,33)	OR=1,00 (0,25; 3,99)	n/d	NIE
					RD=-0,24 (-0,29; -0,18)					RD=-0,16 (-0,23; -0,09)			
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

*ze względu na brak przedstawionej wartości N w publikacji *Littlejohn 2009*, przyjęto liczebność chorych ze strony clinicaltrials.gov

[^]wg danych podanych w tekście publikacji, podano n=77 chorych – natomiast zarówno na wykresie w publikacji, jak i w raporcie EMA 2010 podano wartość 75 (27,2%); nie zidentyfikowano przyczyny rozbieżności

Tabela 23.

Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA-10</i> (publikacja <i>Neldam 2011a</i>)					Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009</i>)					Wynik porównania pośredniego		
	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Obrzęk obwodowy													
TELM40+AMLO10 vs AMLO10	21 (6,7)	315	22 (7,0)	315	OR=0,95 (0,51; 1,77)	8 (6,2)*	129**	23 (17,8)	129	0,30 (0,13; 0,71)	OR=3,17 (1,11; 9,07)	8 (5; 33)	TAK
					RD=-0,0032 (-0,04; 0,04)					-0,12 (-0,19; -0,04)			
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	27 (8,5)	317	22 (7,0)	315	OR=1,24 (0,69; 2,23)	16 (11,3)	142**	23 (17,8)	129	OR=0,59 (0,29; 1,16)	OR=2,10 (0,85; 5,21)	n/d	NIE
					RD=0,02 (-0,03; 0,06)					RD=-0,07 (-0,15; 0,02)			
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

*uwzględniono odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie z publikacji *Littlejohn 2009*, natomiast według informacji zawartych na stronie clinicaltrials.gov zdarzenie to wystąpiło u 7 (5,4%) chorych – nieznana jest przyczyna rozbieżności wyników

**ze względu na brak przedstawionej wartości N w publikacji nadrzędnej, przyjęto liczebność chorych ze strony clinicaltrials.gov

Tabela 24.

Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych po 8 tygodniach, na podstawie badań *TEAMSTA SEVERE* i *Littlejohn 2009a*

Podgrupa	Badanie <i>TEAMSTA SEVERE</i> (publikacja <i>Neutel 2012</i>)					Badanie <i>Littlejohn 2009</i> (publikacja <i>Littlejohn 2009a</i>)					Wynik porównania pośredniego		
	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	TELM+AMLO (FC)		TELM/AMLO (MONO)		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Obrzęk obwodowy													
TELM80+AMLO10 vs AMLO10	55 (13,1)	421	33 (15,0)	220	OR=0,85 (0,53; 1,36)	10 (9,5)	105	15 (17,2)	87	OR=0,51 (0,21; 1,19)	OR=1,67 (0,62; 4,47)	n/d	NIE
					RD=-0,02 (-0,08; 0,04)					RD=-0,08 (-0,17; 0,02)	RD=0,06 (-0,05; 0,17)		
TELM80+AMLO10 vs TELM80	55 (13,1)	421	8 (3,7)	217	OR=3,93 (1,83; 8,40)	10 (9,5)	105	1 (1,1)	92	OR=9,58 (1,20; 76,34)	OR=0,41 (0,04; 3,75)	n/d	NIE
					RD=0,09 (0,05; 0,13)					RD=0,08 (0,02; 0,14)	RD=0,01 (-0,06; 0,08)		
GRADE: jakość danych – wysoka/średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

3.12. Ocena skuteczności TELM+AMLO (FDC) vs TELM lub AMLO (MONO) – porównanie bezpośrednie

W ramach analizy skuteczności terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO (FDC) względem monoterapii AMLO lub TELM oceniano wyniki 4 badań randomizowanych: *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10*, *TEAMSTA Severe HTN* oraz *TEAMSTA Diabetes*. Analizę zaprezentowano w 8-tygodniowym okresie obserwacji, w oparciu o następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania odpowiedzi na leczenie:
 - ⊕ odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi;
 - ⊕ odpowiedź na leczenie na podstawie osiągniętych wartości ciśnienia tętniczego krwi;
 - ⊕ redukcja ciśnienia tętniczego krwi;
 - ⊕ zmiana ciśnienia tętniczego krwi.

Na podstawie ww. badań wykonano porównanie wszystkich wnioskowanych połączeń dawkowania TELM (40 lub 80 mg) oraz AMLO (5 lub 10 mg) względem AMLO 5 mg, AMLO 10 mg lub TELM 80 mg. Ponadto, na podstawie badania *TEAMSTA Diabetes* możliwa była ocena skuteczności terapii w specyficznej populacji chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2.

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Odpowiedź na leczenie

3.12.1.1. Odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi

Wyniki badań wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność stosowania terapii lekiem złożonym TELM+AMLO względem monoterapii AMLO lub TELM na podstawie oceny uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi (zarówno rozkurczowego jak i skurczowego). Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg) odnotowywano u około 43-52% chorych w grupach badanych oraz u około 26-40% chorych. Wyniki dla populacji chorych ze

współistniejącą cukrzycą typu 2 (badanie *TEAMSTA Diabetes*) oraz w podgrupie chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (badanie *TEAMSTA Severe HTN*) były zbliżone do wyników dla chorych ogółem ocenianych w badaniach *TEAMSTA-5* oraz *TEAMSTA-10*. W odniesieniu do większości otrzymanych wyników wyniki NNT świadczą o dużej sile interwencji.

We wszystkich ocenianych schematach dawkowania odsetek odpowiedzi był wyższy w grupach badanych w porównaniu do wyników w grupach kontrolnych. Różnice między grupami mieściły się najczęściej w granicach 15-20%. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono wyłącznie w przypadku porównywania dawek TELM40+AMLO5 vs AMLO10 oraz w pojedynczym przypadku porównania TELM80+AMLO5 vs AMLO10 w badaniu *TEAMSTA-5*.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg)*										
<i>TEAMSTA-5 (Neldam 2011)</i>	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	117 (43,3)	270	67 (26,3)	255	2,15 (1,48; 3,10)	0,17 (0,09; 0,25)	6 (4; 12)	TAK
		TELM40+AMLO5 vs AMLO10	117 (43,3)	270	103 (39,5)	261	1,17 (0,83; 1,66)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
<i>TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)</i>	8 tyg.	TELM40+AMLO10 vs AMLO10	146 (47,7)	306	113 (37,0)	305	1,55 (1,12; 2,14)	0,11 (0,03; 0,18)	10 (6; 34)	TAK
<i>TEAMSTA-5 (Neldam 2011)</i>	8 tyg.	TELM80+AMLO5 vs AMLO5	139 (51,3)	271	67 (26,3)	255	2,95 (2,05; 4,26)	0,25 (0,17; 0,33)	4 (4; 6)	TAK
		TELM80+AMLO5 vs AMLO10	139 (51,3)	271	103 (39,5)	261	1,62 (1,15; 2,28)	0,12 (0,03; 0,20)	9 (5; 34)	TAK
<i>TEAMSTA-10 (Neldam 2011a oraz EMA 2010)</i>	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	162 (52,3)*	310	113 (37,0)	305	1,86 (1,35; 2,57)	0,15 (0,07; 0,23)	7 (5; 15)	TAK
<i>TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)</i>	8 tyg.		237 (71,4)	332 [^]	177 (53,8)	329 [^]	2,14 (1,55; 2,96)	0,18 (0,10; 0,25)	6 (4; 10)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)	8 tyg.		199 (50,4)	395	73 (35,6)	205	1,84 (1,30; 2,60)	0,15 (0,07; 0,23)	7 (5; 15)	TAK
	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs TELM80	199 (50,4)	395	51 (24,1)	212	3,21 (2,21; 4,65)	0,26 (0,19; 0,34)	4 (3; 6)	TAK
Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<130/80 mmHg)										
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	121 (36,4)	332 [^]	59 (17,9)	329 [^]	2,62 (1,83; 3,76)	0,19 (0,12; 0,25)	6 (4; 9)	TAK
Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<130/80 mmHg) na podstawie pomiarów ABPM										
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	(52,9)	b/d	(39,1)	b/d	n/o Różnica: 13,8%			
Uzyskanie kontroli skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg)										
TEAMSTA-5 (Neldam 2011)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	162 (60,0)	270	100 (39,2)	255	2,33 (1,64; 3,30)	0,21 (0,12; 0,29)	5 (4; 9)	TAK
		TELM40+AMLO5 vs AMLO10	162 (60,0)	270	142 (54,4)	261	1,26 (0,89; 1,77)	0,06 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)	8 tyg.	TELM40+AMLO10 vs AMLO10	180 (58,8)	306	153 (50,2)	305	1,42 (1,03; 1,95)	0,09 (0,01; 0,17)	12 (6; 100)	TAK
TEAMSTA-5 (Neldam 2011)	8 tyg.	TELM80+AMLO5 vs AMLO5	178 (65,7)	271	100 (39,2)	255	2,97 (2,08; 4,23)	0,26 (0,18; 0,35)	4 (3; 6)	TAK
		TELM80+AMLO5 vs AMLO10	178 (65,7)	271	142 (54,4)	261	1,60 (1,13; 2,28)	0,11 (0,03; 0,20)	10 (5; 34)	TAK
TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)	8 tyg.		187 (60,3)	310	153 (50,2)	305	1,51 (1,10; 2,08)	0,10 (0,02; 0,18)	10 (6; 50)	TAK
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	243 (73,2)	332 [^]	187 (56,8)	329 [^]	2,07 (1,50; 2,87)	0,16 (0,09; 0,24)	7 (5; 12)	TAK
TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)	8 tyg.		225 (57,0)	395	92 (44,9)	205	1,63 (1,16; 2,28)	0,12 (0,04; 0,20)	9 (5; 25)	TAK
		TELM80+AMLO10 vs TELM80	225 (57,0)	395	62 (29,2)	212	3,20 (2,24; 4,57)	0,28 (0,20; 0,36)	4 (3; 5)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Uzyskanie kontroli skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<130 mmHg)										
<i>TEAMSTA Diabetes (NCT00877929)</i>	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	157 (47,3)	332	89 (27,1)	329	2,42 (1,75; 3,35)	0,20 (0,13; 0,27)	5 (4; 8)	TAK
Uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg)										
<i>TEAMSTA-5 (Neldam 2011)</i>	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	153 (56,7)	270	107 (42,0)	255	1,81 (1,28; 2,56)	0,15 (0,06; 0,23)	7 (5; 17)	TAK
		TELM40+AMLO5 vs AMLO10	153 (56,7)	270	148 (56,7)	261	1,00 (0,71; 1,41)	-0,0004 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
<i>TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)</i>	8 tyg.	TELM40+AMLO10 vs AMLO10	195 (63,7)	306	156 (51,1)	305	1,68 (1,21; 2,32)	0,13 (0,05; 0,20)	8 (5; 20)	TAK
<i>TEAMSTA-5 (Neldam 2011)</i>	8 tyg.	TELM80+AMLO5 vs AMLO5	173 (63,8)	271	107 (42,0)	255	2,44 (1,72; 3,47)	0,22 (0,14; 0,30)	5 (4; 8)	TAK
			173 (63,8)	271	148 (56,7)	261	1,35 (0,95; 1,91)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
<i>TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)</i>	8 tyg.	TELM80+AMLO5 vs AMLO10	206 (66,5)	310	156 (51,1)	305	1,89 (1,37; 2,62)	0,15 (0,08; 0,23)	7 (5; 13)	TAK
<i>TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)</i>	8 tyg.		291 (73,7)	395	131 (63,9)	205	1,58 (1,10; 2,27)	0,10 (0,02; 0,18)	10 (6; 50)	TAK
		TELM80+AMLO10 vs TELM80	291 (73,7)	395	112 (52,8)	212	2,50 (1,76; 3,55)	0,21 (0,13; 0,29)	5 (4; 8)	TAK
Uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<80 mmHg)										
<i>TEAMSTA-10 (EMA 2010)</i>	8 tyg.	TELM40+AMLO10 vs AMLO10	39 (12,7)	306	18 (5,9)	305	2,33 (1,30; 4,17)	0,07 (0,02; 0,11)	15 (10; 50)	TAK
		TELM80+AMLO10 vs AMLO10	39 (12,6)	310	18 (5,9)	305	2,29 (1,28; 4,11)	0,07 (0,02; 0,11)	15 (10; 50)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*wg danych z raportu *EMA 2010* – chorzy, którzy uzyskali optymalne, normalnie oraz wysokie normalne ciśnienie tętnicze krwi

**wartość podana w publikacji wynosiła 63,7%, niemniej jednak przedstawiony w publikacji wykres sugeruje wartość poniżej 60%; co więcej biorąc pod uwagę wyniki uzyskania kontroli skurczowego oraz oddzielnie rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi sugerują, iż odsetek uzyskania kontroli ciśnienia krwi nie powinien przekraczać 60,3%; Przyjęto zatem dane pochodzące z raportu *EMA 2010*, wg których uzyskanie kontroli stwierdzono u 162 chorych (52,3%)

[^]w publikacji nie podano liczby N chorych, u których oceniano uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi; przyjęto liczebność grup zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie clinicaltrials.gov (NCT00877929)

3.12.1.2. Odpowiedź na leczenie na podstawie osiągniętych wartości ciśnienia tętniczego krwi

Optymalne wartości ciśnienia tętniczego krwi po 8-tygodniowej terapii TELM+AMLO raportowano istotnie statystycznie częściej niż w grupach otrzymujących monoterapię AMLO. Natomiast odsetek chorych z wartościami ciśnienia tętniczego krwi świadczącymi o nadciśnieniu I lub II stopnia był wyższy w grupie kontrolnej i wskazywał, iż u znaczącej większości chorych nie osiągnięto kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Odpowiedź na leczenie na podstawie osiągniętych wartości ciśnienia tętniczego krwi

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Optymalne ciśnienie tętnicze										
TEAMSTA-5 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	19 (7,0)	270	2 (0,8)	255	9,58 (2,21; 41,54)	0,06 (0,03; 0,09)	17 (12; 34)	TAK
		TELM40+AMLO5 vs AMLO10	19 (7,0)	270	5 (1,9)	261	3,88 (1,43; 10,54)	0,05 (0,02; 0,09)	20 (12; 50)	TAK
TEAMSTA-10 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO10 vs AMLO10	12 (3,9)	306	0 (0,0)	305	7,64 (2,44; 23,93)	0,04 (0,02; 0,06)	25 (17; 50)	TAK
TEAMSTA-5 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM80+AMLO5 vs AMLO5	21 (7,7)	271	2 (0,8)	255	10,63 (2,47; 45,80)	0,07 (0,04; 0,10)	15 (10; 25)	TAK
		TELM80+AMLO5 vs AMLO10	21 (7,7)	271	5 (1,9)	261	4,30 (1,60; 11,58)	0,06 (0,02; 0,09)	17 (12; 50)	TAK
TEAMSTA-10 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	6 (1,9)	310	0 (0,0)	305	7,39 (1,48; 36,86)	0,02 (0,003; 0,04)	50 (25; 334)	TAK
Normalne ciśnienie tętnicze										
TEAMSTA-5 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	35 (13,0)	270	23 (9,0)	255	1,50 (0,86; 2,62)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		TELM40+AMLO5 vs AMLO10	35 (13,0)	270	30 (11,5)	261	1,15 (0,68; 1,93)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
TEAMSTA-10 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO10 vs AMLO10	43 (14,1)	306	36 (11,8)	305	1,22 (0,76; 1,96)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM80+AMLO5 vs AMLO5	51 (18,8)	271	23 (9,0)	255	2,34 (1,38; 3,96)	0,10 (0,04; 0,16)	10 (7; 25)	TAK
		TELM80+AMLO5 vs AMLO10	51 (18,8)	271	30 (11,5)	261	1,78 (1,10; 2,91)	0,07 (0,01; 0,13)	15 (8; 100)	TAK
TEAMSTA-10 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	50 (16,1)	310	36 (11,8)	305	1,44 (0,91; 2,28)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
Wysokie normalne ciśnienie tętnicze										
TEAMSTA-5 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	63 (23,3)	270	42 (16,5)	255	1,54 (1,00; 2,38)	0,07 (0,0007; 0,14)	15 (8; 1429)	TAK
		TELM40+AMLO5 vs AMLO10	63 (23,3)	270	68 (26,1)	261	0,86 (0,58; 1,28)	-0,03 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
TEAMSTA-10 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO10 vs AMLO10	91 (29,7)	306	77 (25,2)	305	1,25 (0,88; 1,79)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM80+AMLO5 vs AMLO5	67 (24,7)	271	42 (16,5)	255	1,67 (1,08; 2,56)	0,08 (0,01; 0,15)	13 (7; 100)	TAK
		TELM80+AMLO5 vs AMLO10	67 (24,7)	271	68 (26,1)	261	0,93 (0,63; 1,38)	-0,01 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
TEAMSTA-10 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	106 (34,2)	310	77 (25,2)	305	1,54 (1,09; 2,18)	0,09 (0,02; 0,16)	12 (7; 50)	TAK
Nadciśnienie I stopnia										
TEAMSTA-5 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	127 (47,0)	270	118 (46,3)	255	1,03 (0,73; 1,45)	0,01 (-0,08; 0,09)	n/d	NIE
		TELM40+AMLO5 vs AMLO10	127 (47,0)	270	126 (48,3)	261	0,95 (0,68; 1,34)	-0,01 (-0,10; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)		AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAMSTA-10 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO10 vs AMLO10	139 (45,4)	306	157 (51,5)	305	0,78 (0,57; 1,08)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM80+AMLO5 vs AMLO5	110 (40,6)	271	118 (46,3)	255	0,79 (0,56; 1,12)	-0,06 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO10	110 (40,6)	271	126 (48,3)	261	0,73 (0,52; 1,03)	-0,08 (-0,16; 0,01)	n/d	NIE
TEAMSTA-10 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	133 (42,9)	310	157 (51,5)	305	0,71 (0,52; 0,97)	-0,09 (-0,16; -0,01)	12 (7; 100)	TAK
Nadciśnienie II stopnia										
TEAMSTA-5 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	26 (9,6)	270	70 (27,5)	255	0,28 (0,17; 0,46)	-0,18 (-0,24; -0,11)	6 (5; 10)	TAK
		TELM40+AMLO5 vs AMLO10	26 (9,6)	270	32 (12,3)	261	0,76 (0,44; 1,32)	-0,03 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
TEAMSTA-10 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO10 vs AMLO10	21 (6,9)	306	35 (11,5)	305	0,57 (0,32; 1,00)	-0,05 (-0,09; -0,0005)	20 (12; 2000)	TAK
TEAMSTA-5 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM80+AMLO5 vs AMLO5	22 (8,1)	271	70 (27,5)	255	0,23 (0,14; 0,39)	-0,19 (-0,26; -0,13)	6 (4; 8)	TAK
		TELM80+AMLO5 vs AMLO10	22 (8,1)	271	32 (12,3)	261	0,63 (0,36; 1,12)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE
TEAMSTA-10 (oraz EMA 2010)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	15 (4,8)	310	35 (11,5)	305	0,39 (0,21; 0,73)	-0,07 (-0,11; -0,02)	15 (10; 50)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.12.1.3. Redukcja ciśnienia tętniczego krwi

Wyniki redukcji skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi świadczą o wyższej skuteczności stosowania leczenia TELM+AMLO (FDC) względem monoterapii TELM lub AMLO w 8-tygodniowym okresie obserwacji. Redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego stwierdzano u większości chorych: od co najmniej 65% w grupach badanych oraz od 46% chorych w grupach kontrolnych.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Redukcja ciśnienia tętniczego krwi

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥15 mmHg)										
TEAMSTA-5 (Neldam 2011)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	187 (69,3)	270	118 (46,3)	255	2,62 (1,83; 3,74)	0,23 (0,15; 0,31)	5 (4; 7)	TAK
		TELM40+AMLO5 vs AMLO10	187 (69,3)	270	166 (63,6)	261	1,29 (0,90; 1,85)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)	8 tyg.	TELM40+AMLO10 vs AMLO10	198 (64,7)	306	165 (54,1)	305	1,56 (1,12; 2,15)	0,11 (0,03; 0,18)	10 (6; 34)	TAK
TEAMSTA-5 (Neldam 2011)	8 tyg.	TELM80+AMLO5 vs AMLO5	200 (73,8)	271	118 (46,3)	255	3,27 (2,27; 4,72)	0,28 (0,19; 0,36)	4 (3; 6)	TAK
		TELM80+AMLO5 vs AMLO10	200 (73,8)	271	166 (63,6)	261	1,61 (1,11; 2,33)	0,10 (0,02; 0,18)	10 (6; 50)	TAK
TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	204 (65,8)	310	165 (54,1)	305	1,63 (1,18; 2,26)	0,12 (0,04; 0,19)	9 (6; 25)	TAK
TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)	8 tyg.		394 (99,7)	395	202 (98,5)	205	5,85 (0,60; 56,61)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO10 vs TELM80	394 (99,7)	395	194 (91,5)	212	36,56 (4,84; 275,85)	0,08 (0,04; 0,12)	13 (9; 25)	TAK
Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg)										
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	309 (93,1)	332*	288 (87,5)	329*	1,91 (1,12; 3,27)	0,06 (0,01; 0,10)	17 (10; 100)	TAK
Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<130 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg)										
TEAMSTA Diabetes (NCT008779 29)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	309 (93,1)	332	288 (87,5)	329	1,91 (1,12; 3,27)	0,06 (0,01; 0,10)	17 (10; 100)	TAK
Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg)										
TEAMSTA-5 (Neldam 2011)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	177 (65,6)	270	116 (45,5)	255	2,28 (1,60; 3,24)	0,20 (0,12; 0,28)	5 (4; 9)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		TELM40+AMLO5 vs AMLO10	177 (65,6)	270	163 (62,5)	261	1,14 (0,80; 1,63)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)	8 tyg.	TELM40+AMLO10 vs AMLO10	202 (66,0)	306	163 (53,4)	305	1,69 (1,22; 2,35)	0,13 (0,05; 0,20)	8 (5; 20)	TAK
TEAMSTA-5 (Neldam 2011)	8 tyg.	TELM80+ AMLO5 vs AMLO5	187 (69,0)	271	116 (45,5)	255	2,67 (1,87; 3,81)	0,24 (0,15; 0,32)	5 (4; 7)	TAK
		TELM80+AMLO5 vs AMLO10	187 (69,0)	271	163 (62,5)	261	1,34 (0,93; 1,92)	0,07 (-0,02; 0,15)	n/d	NIE
TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	213 (68,7)	310	163 (53,4)	305	1,91 (1,38; 2,66)	0,15 (0,08; 0,23)	7 (5; 13)	TAK
TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)	8 tyg.		361 (91,4)	395	172 (83,9)	205	2,04 (1,22; 3,40)	0,07 (0,02; 0,13)	15 (8; 50)	TAK
		TELM80+AMLO10 vs TELM80	361 (91,4)	395	147 (69,3)	212	4,69 (2,97; 7,41)	0,22 (0,15; 0,29)	5 (4; 7)	TAK
Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<80 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg)										
TEAMSTA Diabetes (NCT00877929)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	253 (76,2)	332	214 (65,0)	329	1,72 (1,23; 2,42)	0,11 (0,04; 0,18)	10 (6; 25)	TAK

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*w publikacji nie podano liczby N chorych, u których oceniano uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi; przyjęto liczebność grup zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie clinicaltrials.gov (NCT00877929)

3.12.1.4. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi

Ocena średnich zmian skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi wskazują jednoznacznie na istotną statystycznie większą skuteczność stosowania leku złożonego TELM+AMLO vs monoterapii AMLO lub TELM. Obserwowane średnie zmiany DBP względem wartości początkowych we wszystkich grupach u chorych stosujących TELM+AMLO były istotne klinicznie (zmiana o >7,5 mmHg). Natomiast w ocenie SBP istotność kliniczną zmian (zmiana o >20 mmHg) stwierdzono jedynie u chorych ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz ze współwystępującą cukrzycą typu 2.

Wg danych literaturowych redukcja SBP o 10 mmHg, a DBP o 5 mmHg jest związana z 41% zmniejszeniem występowania udaru [10], a SBP niższe o 20 mmHg i DBP niższe o 10 mmHg wiąże się ze zmniejszonym o około połowę ryzykiem zgonu z powodu udaru mózgu [35].

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 28.
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg]*								
TEAMSTA-5 (Neldam 2011)	8 tyg.	TELM40+AML O5 vs AMLO5	-13,6 (11,09)	251	-6,2 (10,59)	229	-7,40 (-9,34; -5,46)	TAK
		TELM40+AML O5 vs AMLO10	-13,6 (11,09)	251	-11,1 (10,5)	225	-2,50 (-4,44; -0,56)	TAK
TEAMSTA-10 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AML O10 vs AMLO10	-10,8 (10,6)	306	-6,6 (10,0)	305	-4,20 (-5,83; -2,57)	TAK
TEAMSTA-5 (Neldam 2011)	8 tyg.	TELM80+AML O5 vs AMLO5	-15,0 (10,96)	245	-6,2 (10,59)	229	-8,80 (-10,74; -6,86)	TAK
		TELM80+AML O5 vs AMLO10	-15,0 (10,96)	245	-11,1 (10,5)	225	-3,90 (-5,84; -1,96)	TAK
TEAMSTA-10 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM80+AML O10 vs AMLO10	-10,7 (10,1)	310	-6,6 (10,0)	305	-4,10 (-5,69; -2,51)	TAK
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012 oraz NCT0087792 9)	8 tyg.		-29,0 (11,81) [^]	320	-22,9 (11,82) [^]	311	-6,10 (-7,94; -4,26)	TAK
TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)	8 tyg.		-47,5 (13,4)	379	-43,2 (9,1)	195	-4,30 (-6,16; -2,44)	TAK
		TELM80+AML O10 vs TELM80	-47,5 (13,4)	379	-36,9 (13,1)	189	-10,60 (-12,90; -8,30)	TAK
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych na podstawie pomiarów ABPM [mmHg]								
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)	8 tyg.	TELM80+AML O10 vs AMLO10	b/d	320	b/d	311	b/d	TAK p=0,0044
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg]								
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AML O5 vs AMLO5	-9,4 (8,0)	251	-5,7 (7,6)	229	-3,70 (-5,10; -2,30)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
		TELM40+AML O5 vs AMLO10	-9,4 (8,0)	251	-7,9 (7,0)	225	-1,50 (-2,85; -0,15)	TAK
<i>TEAMSTA-10 (EMA 2010)</i>	8 tyg.	TELM40+AML O10 vs AMLO10	-8,8 (7,0)	306	-6,1 (6,5)	305	-2,70 (-3,77; -1,63)	TAK
<i>TEAMSTA-5 (EMA 2010)</i>	8 tyg.	TELM80+AML O5 vs AMLO5	-10,6 (8,0)	245	-5,7 (7,6)	229	-4,90 (-6,30; -3,50)	TAK
		TELM80+AML O5 vs AMLO10	-10,6 (8,0)	245	-7,9 (7,0)	225	-2,70 (-4,06; -1,34)	TAK
<i>TEAMSTA-10 (EMA 2010)</i>	8 tyg.		-8,9 (6,6)	310	-6,1 (6,5)	305	-2,80 (-3,84; -1,76)	TAK
<i>TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)</i>	8 tyg.	TELM80+AML O10 vs AMLO10	-12,5 (b/d)^	320	-10,5 (b/d)^	311	2,0 (b/d)	b/d
<i>TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)</i>	8 tyg.		-18,7 (8,0)	379	-16,3 (8,1)	195	-2,40 (-3,79; -1,01)	TAK
		TELM80+AML O10 vs TELM80	-18,7 (8,0)	379	-13,8 (8,0)	189	-4,90 (-6,30; -3,50)	TAK
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych na podstawie pomiarów ABPM [mmHg]								
<i>TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)</i>	8 tyg.	TELM80+AML O10 vs AMLO10	b/d	320	b/d	311	b/d	TAK p=0,0004
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*w badaniu *TEAMSTA-5* wartości wyrażono jako średnią dostosowaną według wartości początkowych oraz kraju pochodzenia; wartości SD oszacowano na podstawie wartości błędu standardowego (SE, ang. *standard error*) odnalezionych w raporcie *EMA 2010*

^badanie *TEAMSTA Diabetes*: wartości wyrażono jako średnią dostosowaną według wartości początkowych; wartości średnie obliczono metodą najmniejszych kwadratów; jeśli było to możliwe, wartości SD oszacowano na podstawie wartości SE odnalezionych na stronie clinicaltrials.gov (NCT00877929)

3.13. Ocena bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC) vs TELM lub AMLO (MONO) – porównanie bezpośrednie

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO (FDC) względem monoterapii AMLO lub TELM oceniano wyniki 4 badań randomizowanych:

TEAMSTA-5, TEAMSTA-10, TEAMSTA Severe HTN oraz TEAMSTA Diabetes. Analizę zaprezentowano w 8-tygodniowym okresie obserwacji, w oparciu o następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie ww. badań wykonano porównanie wszystkich wnioskowanych połączeń dawkowania TELM (40 lub 80 mg) oraz AMLO (5 lub 10 mg) względem AMLO 5 mg, AMLO 10 mg lub TELM 80 mg. Ponadto, na podstawie badania TEAMSTA Diabetes możliwa była ocena bezpieczeństwa terapii w specyficznej populacji chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2.

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Zgony

Na podstawie danych z badań TEAMSTA Diabetes oraz TEAMSTA Severe HTN stwierdzono 1 przypadek zgonu w grupie kontrolnej, który nie został uznany jako zgon związany z leczeniem.

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie wyniki.

Tabela 29.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony ogółem									
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	0 (0,0)	352	1 (0,3)*	354	0,14 (0,003; 6,86)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
TEAMSTA Severe	8 tyg.		0 (0,0)	421	0 (0,0)	220	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
HTN (Neutel 2012)		TELM80+AMLO10 vs TELM80	0 (0,0)	421	0 (0,0)	217	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*zgon niezwiązany ze stosowanym leczeniem, w wyniku hipokaliemii związanej z uprzednio nierozpoznanym rakiem oskrzeli

3.13.2. Działania niepożądane

Działania niepożądane raportowano u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych (<10%) w grupach TELM+AMLO. Wyższy odsetek chorych stwierdzono w badaniach *TEAMSTA Diabetes* (20%) oraz *TEAMSTA Severe HTN* (13%). W grupach kontrolnych (TELM lub AMLO w monoterapii) działania niepożądane raportowano w zależności od badania i dawek leków od 7% do 28% chorych. Istotnie statystycznie wyższą częstość działań niepożądanych stwierdzano w grupie kontrolnej w porównaniach TELM+AMLO vs AMLO, gdy grupę kontrolną stanowili chorzy stosujący AMLO w wyższej dawce 10 mg. Natomiast z istotnie niższą częstością działania niepożądane występowały u chorych stosujących TELM w monoterapii, co było prawdopodobnie związane z występowaniem obrzęku obwodowego u chorych stosujących AMLO. Jak wskazano w literaturze, stosowanie leków z grupy CCB, w tym amlodypiny, istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku obwodowego. Dlatego też należy uznać częstsze występowanie tego działania jako znane w praktyce klinicznej ryzyko związane ze stosowaniem AMLO. Niemniej jednak, warto zauważyć, iż wyniki analiz wskazują na istotną statystycznie redukcję tego ryzyka przy podawaniu amlodypiny razem z innymi lekami, w tym lekami z grupy ARB, do której należy telmisartan [22].

Jako najczęściej raportowane działanie niepożądane wymieniano obrzęk obwodowy, występujący u 10-14% chorych w grupach badanych oraz u 2-15% chorych w grupach kontrolnych. Pozostałe działania niepożądane raportowano z niską częstością (<3%).

Dodatkowo w publikacjach do badania *TEAMSTA-5* oraz *TEAMSTA Diabetes* podano, iż żadne z raportowanych działań niepożądanych nie były ciężkie.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Działania niepożądane ogółem											
<i>TEAMSTA-5 (Neldam 2011)</i>	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ogółem	22 (7,9)	277	34 (12,1)	267	0,59 (0,34; 1,04)	-0,05 (-0,10; 0,003)	n/d	NIE
		TELM40+AMLO5 vs AMLO10		22 (7,9)	277	77 (27,9)	276	0,22 (0,13; 0,37)	-0,20 (-0,26; -0,14)	NNT=5 (4; 8)	TAK
<i>TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)</i>		TELM40+AMLO10 vs AMLO10		25 (7,9)	315	27 (8,6)	315	0,92 (0,52; 1,62)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
<i>TEAMSTA-5 (Neldam 2011)</i>		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		24 (8,7)	277	34 (12,1)	267	0,65 (0,37; 1,13)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO10		24 (8,7)	277	77 (27,9)	276	0,25 (0,15; 0,40)	-0,19 (-0,25; -0,13)	NNT=6 (4; 8)	TAK
<i>TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)</i>		TELM80+AMLO10 vs AMLO10		31 (9,8)	317	27 (8,6)	315	1,16 (0,67; 1,99)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<i>TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)</i>				69 (19,6)	352	72 (20,3)	354	0,95 (0,66; 1,38)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
<i>TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)</i>				53 (12,6)	421	36 (16,4)	220	0,74 (0,47; 1,16)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
				TELM80+AMLO10 vs TELM80	53 (12,6)	421	15 (6,9)	217	1,94 (1,07; 3,53)	0,06 (0,01; 0,10)	NNH=16 (10; 100)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
<i>TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)</i>	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Obrzęk obwodowy	50 (14,2)*	352	54 (15,3)*	354	0,92 (0,61; 1,40)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
<i>TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)</i>				39 (9,3)	421	29 (13,2)	220	0,67 (0,40; 1,12)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		TELM80+AMLO10 vs TELM80		39 (9,3)	421	5 (2,3)	217	4,33 (1,68; 11,15)	0,07 (0,04; 0,10)	NNH=14 (10; 25)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego											
<i>TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)</i>	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Ból głowy	4 (1,0)	421	1 (0,5)	220	2,10 (0,23; 18,91)	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO10 vs TELM80		4 (1,0)	421	5 (2,3)	217	0,41 (0,11; 1,53)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	2 (0,5)	421	2 (0,9)	220	0,52 (0,07; 3,72)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO10 vs TELM80		2 (0,5)	421	1 (0,5)	217	1,03 (0,09; 11,43)	0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
<i>TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)</i>	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Obrzęk stawów	1 (0,3)	352	4 (1,1)	354	0,25 (0,03; 2,24)	-0,01 (-0,02; 0,004)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*w publikacji podano niespójne informacje dotyczące częstości występowania obrzęku obwodowego (zamiennie używano stwierdzenia działanie/zdarzenie niepożądane). Prawdopodobnie wymieniono, iż obrzęk obwodowy ogółem raportowano u 17,6% chorych w grupie TELM+AMLO oraz u 20,1% chorych w grupie AMLO, z czego odpowiednio 14,2% oraz 15,3% to były działania niepożądane

3.13.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem

W badaniu *TEAMSTA Severe HTN* wyodrębniono pojedyncze ciężkie zdarzenia niepożądane określone jako zdarzenia o prawdopodobnym związku z leczeniem. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 31.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem ogółem										
<i>TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)</i>	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Ogółem	1 (0,2)*	421	1 (0,5)**	220	0,52 (0,03; 8,38)	-0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
		TELM80+AMLO10 vs TELM80		0 (0,0)	421	1 (0,5)***	217	0,05 (0,0008; 3,31)	-0,005 (-0,02; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*odnotowanym u chorego zdarzeniem był udar niedokrwienny mózgu

**odnotowanym u chorego zdarzeniem był blok przedsionkowo-komorowy II stopnia w trakcie 2-tygodniowego okresu stosowania AMLO5

***odnotowanym u chorego zdarzeniem był przemijający atak niedokrwienny

3.13.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane oceniano na podstawie badań *TEAMSTA Diabetes* oraz *TEAMSTA Severe HTN*. Dotyczyły one około 1% chorych w obu badaniach w obu porównywanych grupach. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 32.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem										
<i>TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)</i>	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Ogółem	3 (0,9)	352	4 (1,1)	354	0,75 (0,17; 3,39)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)</i>				3 (0,7)	421	2 (0,9)	220	0,78 (0,13; 4,72)	-0,002 (-0,02; 0,01)	NIE
		TELM80+AMLO10 vs TELM80		3 (0,7)	421	2 (0,9)	217	0,77 (0,13; 4,65)	-0,002 (-0,02; 0,01)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)</i>	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Ciężka niedokrwistość [^]	0 (0,0)	352	1 (0,3)	354	0,14 (0,003; 6,86)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)</i>	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Ciężka hiperglikemia [^]	1 (0,3)	352	0 (0,0)	354	7,43 (0,15; 374,51)	0,003 (-0,005; 0,01)	NIE
			Ciężka hipokaliemia [^]	0 (0,0)	352	1 (0,3)	354	0,14 (0,003; 6,86)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
			Ciężka cukrzyca typu 2 [^]	0 (0,0)	352	1 (0,3)	354	0,14 (0,003; 6,86)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
Zaburzenia psychiczne										
<i>TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)</i>	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Ciężka depresja [^]	0 (0,0)	352	1 (0,3)	354	0,14 (0,003; 6,86)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
			Ciężka poważna depresja [^]	0 (0,0)	352	1 (0,3)	354	0,14 (0,003; 6,86)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia serca										
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Ciężka niewydolność serca [^]	0 (0,0)	352	1 (0,3)	354	0,14 (0,003; 6,86)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
			Ciężki zawał mięśnia sercowego [^]	0 (0,0)	352	1 (0,3)	354	0,14 (0,003; 6,86)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Ciężka miażdżyca [^]	1 (0,3)	352	0 (0,0)	354	7,43 (0,15; 374,51)	0,003 (-0,005; 0,01)	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Ciężkie alkoholowe zapalenie wątroby [^]	0 (0,0)	352	1 (0,3)	354	0,14 (0,003; 6,86)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Ciężkie owrzodzenie [^]	1 (0,3)	352	0 (0,0)	354	7,43 (0,15; 374,51)	0,003 (-0,005; 0,01)	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Ciężkie złamanie kończyny dolnej [^]	1 (0,3)	352	0 (0,0)	354	7,43 (0,15; 374,51)	0,003 (-0,005; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

[^]częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono na podstawie informacji zawartych na stronie clinicaltrials.gov (NCT00877929). W publikacji podano jedynie informacje jakie ciężkie zdarzenia raportowano w grupie badanej, a jakie w grupie kontrolnej oraz częstość występowania tych zdarzeń ogółem

3.13.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano z częstością około 18-42% w grupach chorych otrzymujących leczenie złożone oraz u około 20-48% chorych w grupach kontrolnych. Większość z raportowanych zdarzeń miała charakter łagodny, natomiast zdarzenia o ciężkim nasileniu występowały u niewielkiego odsetka chorych ogółem (<2%).

Istotny statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa u chorych leczonych terapią złożoną stwierdzono w badaniu *TEAMSTA-5* w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania dawek TELM40+AMLO5 vs AMLO10 i TELM80+AMLO5 vs AMLO10, w przypadku częstości występowania obrzęku obwodowego ogółem (dla porównania dawek TELM40+AMLO5 vs AMLO10, TELM40+AMLO5 vs AMLO5 i TELM80+AMLO5 vs AMLO10), obrzęku obwodowego o łagodnym nasileniu (dla porównania dawek TELM80+AMLO5 vs AMLO5), a także w badaniu *TEAMSTA Diabetes* w ocenie obrzęku obwodowego o umiarkowanym nasileniu (dla porównania dawek TELM80+AMLO10 vs AMLO10). Znamienne statystycznie gorszy profil bezpieczeństwa stwierdzono wyłącznie w przypadku obrzęku obwodowego ocenianego w grupie TELM80+AMLO10 vs TELM10 w badaniu *TEAMSTA Severe HTN*. Jak wspomniano w rozdziale dotyczącym działań niepożądanych (rozdział 3.13.2), stosowanie leków z grupy CCB, w tym amlodypiny, istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia tego zdarzenia. Dlatego też należy uznać częstsze występowanie obrzęku obwodowego jako znane w praktyce klinicznej ryzyko związane ze stosowaniem AMLO [22].

Tendencję wyższej częstości występowania zdarzeń niepożądanych stwierdzano u chorych otrzymujących leczenie złożone z wykorzystaniem wyższych dawek TELM+AMLO oraz u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 oraz z ciężkim nadciśnieniem tętniczym. W grupach kontrolnych stosunkowo częściej zdarzenia niepożądane występowały w grupach stosujących AMLO w wyższej dawce 10 mg.

Wszystkie pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane raportowano z niewielką częstością <10%. A porównanie grup badanych z kontrolnymi nie wskazywały na występowanie różnic istotnych statystycznie. Dodatkowo w publikacjach do badań *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10* oraz *TEAMSTA Diabetes* podano informację, iż u żadnego chorego nie obserwowano istotnych klinicznie zmian w obrazie EKG, wartościach tętna oraz rutynowo przeprowadzanych badaniach laboratoryjnych.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem											
<i>TEAMSTA-5 (Neldam 2011)</i>	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ogółem	98 (35,4)	277	99 (37,1)	267	0,93 (0,65; 1,32)	-0,02 (-0,10; 0,06)	n/d	NIE
		TELM40+AMLO5 vs AMLO10		98 (35,4)	277	132 (47,8)	276	0,60 (0,42; 0,84)	-0,12 (-0,21; -0,04)	NNT=9 (5; 25)	TAK
<i>TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)</i>		TELM40+AMLO10 vs AMLO10		55 (17,5)	315	63 (20,0)	315	0,85 (0,57; 1,26)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
<i>TEAMSTA-5 (Neldam 2011)</i>		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		93 (33,6)	277	99 (37,1)	267	0,86 (0,60; 1,22)	-0,04 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO10		93 (33,6)	277	132 (47,8)	276	0,55 (0,39; 0,78)	-0,14 (-0,22; -0,06)	NNT=8 (5; 17)	TAK
<i>TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)</i>		TELM80+AMLO10 vs AMLO10		68 (21,5)	317	63 (20,0)	315	1,09 (0,74; 1,61)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
<i>TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)</i>				147 (41,8)	352	146 (41,2)	354	1,02 (0,76; 1,38)	0,01 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
<i>TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)</i>				138 (32,8)	421	73 (33,2)	220	0,98 (0,69; 1,39)	-0,004 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
				TELM80+AMLO10 vs TELM80	138 (32,8)	421	72 (33,2)	217	0,98 (0,69; 1,39)	-0,004 (-0,08; 0,07)	n/d
<i>TEAMSTA-5 (EMA 2010)</i>		8 tyg.		TELM40+AMLO5 vs AMLO5	O łagodnym nasileniu	69 (24,9)	277	65 (24,3)	267	1,03 (0,70; 1,52)	0,01 (-0,07; 0,08)
	TELM80+AMLO5 vs AMLO5		61 (22,0)	277		65 (24,3)	267	0,88 (0,59; 1,31)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)</i>	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	O umiarkowanym nasileniu	26 (9,4)	277	29 (10,9)	267	0,85 (0,49; 1,49)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		31 (11,2)	277	29 (10,9)	267	1,03 (0,60; 1,77)	0,003 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	O ciężkim nasileniu	3 (1,1)	277	5 (1,9)	267	0,57 (0,14; 2,42)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		1 (0,4)	277	5 (1,9)	267	0,19 (0,02; 1,64)	-0,02 (-0,03; 0,003)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO10 vs AMLO10		4 (1,1)*	352	10 (2,8)**	354	0,40 (0,12; 1,27)	-0,02 (-0,04; 0,004)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO10 vs TELM80		8 (1,9)	421	4 (1,8)	220	1,05 (0,31; 3,51)	0,0008 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)</i>		TELM80+AMLO10 vs TELM80		8 (1,9)	421	1 (0,5)	217	4,18 (0,52; 33,67)	0,01 (-0,002; 0,03)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>TEAMSTA-5 (EMA 2010)</i>	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ogółem	25 (9,0)	277	16 (6,0)	267	1,56 (0,81; 2,99)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		22 (7,9)	277	16 (6,0)	267	1,35 (0,69; 2,64)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
<i>TEAMSTA-5 (EMA 2010)</i>	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Zapalenie oskrzeli	4 (1,4)	277	3 (1,1)	267	1,29 (0,29; 5,82)	0,003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		0 (0,0)	277	3 (1,1)	267	0,13 (0,01; 1,25)	-0,01 (-0,03; 0,003)	n/d	NIE
<i>TEAMSTA-5 (EMA 2010)</i>	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Grypa	2 (0,7)	277	2 (0,7)	267	0,96 (0,13; 6,89)	-0,0003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		2 (0,7)	277	2 (0,7)	267	0,96 (0,13; 6,89)	-0,0003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Zapalenie nosogardzieli	3 (1,1)	277	1 (0,4)	267	2,91 (0,30; 28,17)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		3 (1,1)	277	1 (0,4)	267	2,91 (0,30; 28,17)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Zapalenie gardła	3 (1,1)	277	3 (1,1)	267	0,96 (0,19; 4,82)	-0,0004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		0 (0,0)	277	3 (1,1)	267	0,13 (0,01; 1,25)	-0,01 (-0,03; 0,003)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Zakażenie dróg oddechowych	1 (0,4)	277	1 (0,4)	267	0,96 (0,06; 15,49)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		3 (1,1)	277	1 (0,4)	267	2,91 (0,30; 28,17)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,4)	277	2 (0,7)	267	0,48 (0,04; 5,51)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		4 (1,4)	277	2 (0,7)	267	1,94 (0,35; 10,69)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*											
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ogółem	10 (3,6)	277	9 (3,4)	267	1,07 (0,43; 2,69)	0,002 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		8 (2,9)	277	9 (3,4)	267	0,85 (0,32; 2,42)	-0,005 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (Neldam 2011)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Obrzęk obwodowy	14 (5,1)	277	22 (8,2)^	267	0,59 (0,30; 1,18)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
		TELM40+AMLO5 vs AMLO10		14 (5,1)	277	75 (27,2)^^	276	0,14 (0,08; 0,26)	-0,22 (-0,28; -0,16)	NNT=5 (4; 7)	TAK
TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)		TELM40+AMLO10 vs AMLO10		21 (6,7)**	315	22 (7,0)**	315	0,95 (0,51; 1,77)	-0,0032 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
TEAMSTA-5 (Neldam 2011)		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		10 (3,6)	277	22 (8,2)^	267	0,42 (0,19; 0,90)	-0,05 (-0,09; -0,01)	NNT=20 (12; 100)	TAK
		TELM80+AMLO5 vs AMLO10		10 (3,6)	277	75 (27,2)^^	276	0,10 (0,05; 0,20)	-0,24 (-0,29; -0,18)	NNT=5 (4; 6)	TAK
TEAMSTA-10 (Neldam 2011a)		TELM80+AMLO10 vs AMLO10		27 (8,5)**	317	22 (7,0)**	315	1,24 (0,69; 2,23)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)				62 (17,6) ###	352	71 (20,1) ###	354	0,85 (0,58; 1,24)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
TEAMSTA Severe HTN (Neutel 2012)				55 (13,1)	421	33 (15,0)	220	0,85 (0,53; 1,36)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
				TELM80+AMLO10 vs TELM80	55 (13,1)	421	8 (3,7)	217	3,93 (1,83; 8,40)	0,09 (0,05; 0,13)	NNH=11 (7; 20)
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Obrzęk obwodowy o łagodnym nasileniu	9 (3,2)	277	18 (6,7)	267	0,46 (0,20; 1,05)	-0,03 (-0,07; 0,002)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		6 (2,2)	277	18 (6,7)	267	0,31 (0,12; 0,78)	-0,05 (-0,08; -0,01)	NNT=20 (13; 100)	TAK
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)		TELM80+AMLO10 vs AMLO10		56 (15,9)	352	55 (15,5)	354	1,03 (0,69; 1,54)	0,004 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Obrzęk obwodowy o umiarkowanym nasileniu	5 (1,8)	277	2 (0,7)	267	2,44 (0,47; 12,66)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		4 (1,4)	277	2 (0,7)	267	1,94 (0,35; 10,69)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)		TELM80+AMLO10 vs AMLO10		5 (1,4)	352	14 (4,0)	354	0,35 (0,12; 0,98)	-0,03 (-0,05; -0,002)	NNT=34 (20; 500)	TAK
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Obrzęk obwodowy o	0 (0,0)	277	2 (0,7)	267	0,13 (0,01; 2,08)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)		TELM80+AMLO5 vs AMLO5	ciężkim nasileniu	0 (0,0)	277	2 (0,7)	267	0,13 (0,01; 2,08)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO10 vs AMLO10		1 (0,3)	352	2 (0,6)	354	0,50 (0,05; 5,56)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Hipercholesterolemia	3 (1,1)	277	4 (1,5)	267	0,72 (0,16; 3,25)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		2 (0,7)	277	4 (1,5)	267	0,48 (0,09; 2,63)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Hipertriglicerydemia	0 (0,0)	277	0 (0,0)	267	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		0 (0,0)	277	0 (0,0)	267	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego*											
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ogółem	12 (4,3)	277	15 (5,6)	267	0,76 (0,35; 1,66)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		20 (7,2)	277	15 (5,6)	267	1,31 (0,65; 2,61)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Zawroty głowy (ang. dizziness)	5 (1,8)	277	4 (1,5)	267	1,21 (0,32; 4,55)	0,003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		6 (2,2)	277	4 (1,5)	267	1,46 (0,41; 5,22)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)		TELM80+AMLO10 vs AMLO10		8 (2,3)	352	4 (1,1)	354	2,03 (0,61; 6,82)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Zawroty głowy (ang. vertigo)	4 (1,4)	277	3 (1,1)	267	1,29 (0,29; 5,82)	0,003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		2 (0,7)	277	3 (1,1)	267	0,64 (0,11; 3,86)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ból głowy	5 (1,8)	277	9 (3,4)	267	0,53 (0,17; 1,59)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		6 (2,2)	277	9 (3,4)	267	0,63 (0,22; 1,81)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)		TELM80+AMLO10 vs AMLO10		7 (2,0)	352	9 (2,5)	354	0,78 (0,29; 2,11)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika											
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ogółem	5 (1,8)	277	4 (1,5)	267	1,21 (0,32; 4,55)	0,003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		2 (0,7)	277	4 (1,5)	267	0,48 (0,09; 2,63)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca											
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ogółem	5 (1,8)	277	5 (1,9)	267	0,96 (0,28; 3,37)	-0,0007 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		7 (2,5)	277	5 (1,9)	267	1,36 (0,43; 4,33)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Palpitacje	2 (0,7)	277	0 (0,0)	267	7,15 (0,45; 114,70)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		4 (1,4)	277	0 (0,0)	267	7,21 (1,01; 51,45)	0,01 (-0,001; 0,03)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Tachykardia	1 (0,4)	277	3 (1,1)	267	0,32 (0,03; 3,08)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		0 (0,0)	277	3 (1,1)	267	0,13 (0,01; 1,25)	-0,01 (-0,03; 0,003)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe											
TEAMSTA Diabetes (Sharma 2012)	8 tyg.	TELM80+AMLO10 vs AMLO10	Niedociśnienie	2 (0,6)	352	0 (0,0)	354	7,45 (0,47; 119,38)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
			Niedociśnienie ortostatyczne	2 (0,6)	352	0 (0,0)	354	7,45 (0,47; 119,38)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ogółem	6 (2,2)	277	7 (2,6)	267	0,82 (0,27; 2,48)	-0,005 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		9 (3,2)	277	7 (2,6)	267	1,25 (0,46; 3,40)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Kaszel	3 (1,1)	277	1 (0,4)	267	2,91 (0,30; 28,17)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		4 (1,4)	277	1 (0,4)	267	3,90 (0,43; 35,10)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ogółem	11 (4,0)	277	10 (3,7)	267	1,06 (0,44; 2,55)	0,002 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		12 (4,3)	277	10 (3,7)	267	1,16 (0,49; 2,74)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Nudności	0 (0,0)	277	4 (1,5)	267	0,13 (0,02; 0,92)	-0,01 (-0,03; 0,001)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		1 (0,4)	277	4 (1,5)	267	0,24 (0,03; 2,15)	-0,01 (-0,03; 0,005)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ogółem	8 (2,9)	277	16 (6,0)	267	0,47 (0,20; 1,11)	-0,03 (-0,07; 0,004)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		20 (7,2)	277	16 (6,0)	267	1,22 (0,62; 2,41)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ból stawów	0 (0,0)	277	1 (0,4)	267	0,13 (0,003; 6,57)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		1 (0,4)	277	1 (0,4)	267	0,96 (0,06; 15,49)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ból pleców	3 (1,1)	277	4 (1,5)	267	0,72 (0,16; 3,25)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		6 (2,2)	277	4 (1,5)	267	1,46 (0,41; 5,22)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Skurcz mięśni	1 (0,4)	277	1 (0,4)	267	0,96 (0,06; 15,49)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		4 (1,4)	277	1 (0,4)	267	3,90 (0,43; 35,10)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ból szyi	0 (0,0)	277	1 (0,4)	267	0,13 (0,003; 6,57)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		3 (1,1)	277	1 (0,4)	267	2,91 (0,30; 28,17)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ból kończyn	0 (0,0)	277	3 (1,1)	267	0,13 (0,01; 1,25)	-0,01 (-0,03; 0,003)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		0 (0,0)	277	3 (1,1)	267	0,13 (0,01; 1,25)	-0,01 (-0,03; 0,003)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)		TELM/AMLO (MONO)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ogółem	19 (6,9)	277	30 (11,2)	267	0,58 (0,32; 1,06)	-0,04 (-0,09; 0,004)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		21 (7,6)	277	30 (11,2)	267	0,65 (0,36; 1,16)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ból w klatce piersiowej	1 (0,4)	277	3 (1,1)	267	0,32 (0,03; 3,08)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		3 (1,1)	277	3 (1,1)	267	0,96 (0,19; 4,82)	-0,0004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Zmęczenie	1 (0,4)	277	3 (1,1)	267	0,32 (0,03; 3,08)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		4 (1,4)	277	3 (1,1)	267	1,29 (0,29; 5,82)	0,003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Ogółem	4 (1,4)	277	6 (2,2)	267	0,64 (0,18; 2,28)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		4 (1,4)	277	6 (2,2)	267	0,64 (0,18; 2,28)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
TEAMSTA-5 (EMA 2010)	8 tyg.	TELM40+AMLO5 vs AMLO5	Zapalenie nadkłykcia boczno kości ramiennej	1 (0,4)	277	3 (1,1)	267	0,32 (0,03; 3,08)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		TELM80+AMLO5 vs AMLO5		0 (0,0)	277	3 (1,1)	267	0,13 (0,01; 1,25)	-0,01 (-0,03; 0,003)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

#dyslipidemia, obrzęk obwodowy, hiponatremia oraz ból w okolicy łędźwiowej – na podstawie dostępnych informacji, niemożliwe było stwierdzenie częstości występowania poszczególnych zdarzeń

##niewydolność serca, obrzęk obwodowy, zawał mięśnia sercowego, zapalenie oskrzeli, zapalenie nosogardzieli, zapalenie płuc, hipokaliemia, ból pleców, skurcze mięśni oraz poważna depresja – na podstawie dostępnych informacji, niemożliwe było stwierdzenie częstości występowania poszczególnych zdarzeń

###w publikacji podano niespójne informacje dotyczące częstości występowania obrzęku obwodowego (zamiennie używano stwierdzenia działanie/zdarzenie niepożądane). Prawdopodobnie wymieniono, iż obrzęk obwodowy ogółem raportowano u 17,6% chorych w grupie TELM+AMLO oraz u 20,1% chorych w grupie AMLO, z czego odpowiednio 14,2% oraz 15,3% to były działania niepożądane

*obrzęk obwodowy wg danych w raporcie *EMA 2010* przedstawiono w ramach zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zawroty głowy (ang. *vertigo*) przedstawiono w ramach zaburzeń ucha i błędnika, natomiast w niniejszej analizie wszystkie zdarzenia/działania niepożądane przyporządkowywano wg najnowszej klasyfikacji MedDRA

**nowe przypadki lub przypadki pogorszenia (nasilenia) zdarzenia

^w publikacji *Neldam 2011* podano n=23 (8,6%), natomiast w raporcie *EMA 2010* n=22 (8,2%), przyjęto niższą wartość (podejście konserwatywne)

^^wg danych podanych w tekście publikacji, podano n=77 chorych – natomiast zarówno na wykresie w publikacji, jak i w raporcie *EMA 2010* podano wartość 75 (27,2%); nie zidentyfikowano przyczyny rozbieżności

3.14. Długookresowa ocena skuteczności TELM+AMLO (FDC)

Długoterminową skuteczność terapii złożonej TELM+AMLO (FDC) oceniono na podstawie etapu przedłużonego badań *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10* (publikacja *Neldam 2012*) oraz badania *TEAMSTA Protect I* (publikacja *Jagodzinski 2017*) w ocenie odpowiedzi na leczenie względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi;
- ⊕ zmiana ciśnienia tętniczego krwi.

Wyżej wymienione punkty końcowe w przedłużeniach badań *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10* raportowano dla 34-tygodniowego okresu obserwacji (mierzonego od momentu rozpoczęcia przedłużonych etapów badań). Łączny czas stosowania TELM+AMLO był dłuższy o 8 tygodni, podczas których chorzy otrzymywali terapię złożoną w ramach badań *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10*. W badaniu *TEAMSTA Protect I* okres obserwacji wynosił 26 tygodni.

Poniższe podrozdziały zawierają zestawienie wyników.

3.14.1. Odpowiedź na leczenie

3.14.1.1. Odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi

W okresie obserwacji wynoszącym 34 tygodnie, u chorych stosujących terapię złożoną TELM40/80 + AMLO5, uzyskanie kontroli ciśnienia krwi odnotowano u około 63-73% chorych. Natomiast u osób otrzymujących terapię złożoną TELM40/80 w połączeniu z wyższą dawką AMLO10 odpowiedź na leczenie stwierdzono u 71-82% chorych. Biorąc pod uwagę docelowe wartości wyłącznie ciśnienia rozkurczowego krwi, odsetki chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie wynosiły około 78-91% dla chorych otrzymujących AMLO w dawce 5 mg oraz około 79-93% dla chorych otrzymujących AMLO w dawce 10 mg.

W grupach chorych, u których stosowano dodatkowe leczenie hipotensyjne, niezależnie od stosowanych dawek w ramach terapii TELM+AMLO, częstość występowania odpowiedzi na leczenie była niższa niż u chorych niestosujących dodatkowej terapii hipotensyjnej.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 34.
Odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)	
			n (%)	N
Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg)				
TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)	34 tyg.	TELM40/80+AMLO5	608 (63,0)	965
		TELM40+AMLO5	404 (73,1)*	553
		TELM80+AMLO5	137 (66,5)**	206
		TELM40+AMLO5 + leczenie dodatkowe^	15 (60,0)***	25
		TELM80+AMLO5 + leczenie dodatkowe^	52 (28,7)	181
TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)	34 tyg.	TELM40/80+AMLO10	641 (76,8)	835
		TELM40+AMLO10	176 (81,5)	216
		TELM80+AMLO10^^	355 (81,4)	436
		TELM80+AMLO10^^^	65 (71,4)#	91
		TELM40/80+AMLO10 + leczenie dodatkowe^	55 (59,8)##	92
Uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg)				
TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)	34 tyg.	TELM40/80+AMLO5	767 (79,5)	965
		TELM40+AMLO5	504 (91,1)	553
		TELM80+AMLO5	160 (77,7)	206
		TELM40+AMLO5 + leczenie dodatkowe^	19 (76,0)	25
		TELM80+AMLO5 + leczenie dodatkowe^	84 (46,4)	181
TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)	34 tyg.	TELM40/80+AMLO10	745 (89,2)	835
		TELM40+AMLO10	201 (93,1)	216
		TELM80+AMLO10^^	402 (92,2)	436
		TELM80+AMLO10^^^	72 (79,1)	91
		TELM40/80+AMLO10 + leczenie dodatkowe^	70 (76,1)	92
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

*informacja podana w tekście publikacji wskazuje na 418 chorych, jednak podana w tekście i na rysunku 3. publikacji, wartość procentowa 73,1%, w przeliczeniu na 553 chorych, którzy otrzymali TELM40+AMLO5 przypada 404 chorym, u których wystąpiło zdarzenie

**informacja podana w tekście publikacji wskazuje na 130 chorych, jednak podana w tekście i na rysunku 3. publikacji, wartość procentowa 66,7%, w przeliczeniu na 206 chorych, którzy otrzymali TELM80+AMLO5 przypada około 137 chorym, u których wystąpiło zdarzenie

***według autorów publikacji 62,0% – ponieważ nie zidentyfikowano przyczyny różnic, przyjęto wartość niższą (podejście konserwatywne)

^w przedłużonych etapach badań TEAMSTA-5 oraz TEAMSTA-10, odpowiednio 206 (21,1%) oraz 92 (11,0%) chorych otrzymywało leczenie dodatkowe; pozostali chorzy nie otrzymywali dodatkowych leków hipotensyjnych

^^interwencja przydzielona podczas randomizacji

^^^dawka dostosowana w trakcie trwania badania

#informacja podana na rysunku 3. w badaniu wskazuje na wartość procentową wynoszącą 74,4%, jednak informacje zawarte w tekście wskazują na 65 (71,4%) chorych, u których wystąpiło zdarzenie – ponieważ nie zidentyfikowano przyczyny różnic, przyjęto wartość niższą (podejście konserwatywne)
 ##informacja podana na rysunku 3. w badaniu wskazuje na wartość procentową wynoszącą 48,9%, jednak informacje zawarte w tekście wskazują na 55 (59,8%) chorych, u których wystąpiło zdarzenie – ponieważ nie zidentyfikowano przyczyny różnic, przyjęto wartość niższą (podejście konserwatywne)

3.14.1.2. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi

Średnia zmiana skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości odnotowanych na początku etapu przedłużonego badania *TEAMSTA-5* oraz *TEAMSTA-10* wynosiła dla ogółu chorych odpowiednio -5,0/-4,4 mmHg (TELM40/80+AMLO5) oraz -5,7/-4,9 mmHg (TELM40/80+AMLO10). W badaniu *TEAMSTA Protect I* zmiany SBP/DBP po 26 tygodniach leczenia wyniosły -12,8 mmHg oraz -10,0 mmHg. Zmiana DBP była istotna klinicznie.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawia poniższa tabela.

Tabela 35.
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)		
			Zmiana względem wartości początkowych, średnia (SD)	N	
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg]					
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>	34 tyg.	TELM40/80+AMLO5	-5,0 (b/d)	965	
		TELM40+AMLO5	-4,1 (b/d)	553	
		TELM80+AMLO5	-5,6 (b/d)	206	
		TELM40+AMLO5 + leczenie dodatkowe [^]	-3,6 (b/d)	25	
		TELM80+AMLO5 + leczenie dodatkowe [^]	-7,2 (b/d)	181	
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>	34 tyg.	TELM40/80+AMLO10	-5,7 (b/d)	835	
		TELM40+AMLO10	-4,7 (b/d)	216	
		TELM80+AMLO10 ^{^^}	-6,0 (b/d)	436	
		TELM80+AMLO10 ^{^^^}	-6,6 (b/d)	91	
		TELM40/80+AMLO10 + leczenie dodatkowe [^]	-5,6 (b/d)	92	
<i>TEAMSTA Protect I (Jagodziński 2017)</i>	26 tyg.	TELM80+AMLO5/10*	Chorzy ogółem	-12,8 (b/d)**	251
			Chorzy odpowiadający na leczenie***	-22,9 (b/d)**	b/d
			Chorzy nieodpowiadający na leczenie***	0,3 (b/d)	b/d
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [mmHg]					
		TELM40/80+AMLO5	-4,4 (b/d)	965	

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		TELM+AMLO (FDC)	
				Zmiana względem wartości początkowych, średnia (SD)	N
TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)	34 tyg.	TELM40+AMLO5		-3,5 (b/d)	553
		TELM80+AMLO5		-5,5 (b/d)	206
		TELM40+AMLO5 + leczenie dodatkowe [^]		-5,5 (b/d)	25
		TELM80+AMLO5 + leczenie dodatkowe [^]		-5,7 (b/d)	181
TELM40/80+AMLO10		-4,9 (b/d)	835		
TELM40+AMLO10		-4,4 (b/d)	216		
TELM80+AMLO10 ^{^^}		-5,0 (b/d)	436		
TELM80+AMLO10 ^{^^^}		-5,5 (b/d)	91		
TELM40/80+AMLO10 + leczenie dodatkowe [^]		-5,4 (b/d)	92		
TEAMSTA Protect I (Jagodziński 2017)		26 tyg.	TELM80+AMLO5/10*	Chorzy ogółem	-10,0 (b/d)**
	Chorzy odpowiadający na leczenie***			-14,2 (b/d)**	b/d
	Chorzy nieodpowiadający na leczenie***			-4,4 (b/d)**	b/d
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

[^]w przedłużonych etapach badań TEAMSTA-5 oraz TEAMSTA-10, odpowiednio 206 (21,1%) oraz 92 (11,0%) chorych otrzymywało leczenie dodatkowe; pozostali chorzy nie otrzymywali dodatkowych leków hipotensyjnych

[^]interwencja przydzielona podczas randomizacji

^{^^}dawka dostosowana w trakcie trwania badania

*chorzy przez 2 tyg. otrzymywali TELM80 i ALMO5, a przez kolejne 24 tyg. TELM80 i AMLO10

**zmiana względem wartości początkowych była istotna statystycznie: $p < 0,001$

***występowanie odpowiedzi na leczenie definiowano jako redukcję SBP o ≥ 10 mmHg po 6 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych

3.15. Długookresowa ocena bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC)

Długoterminową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badań TEAMSTA-5 follow-up oraz TEAMSTA-10 follow-up, dla 34-tygodniowego okresu obserwacji, względem następujących punktów końcowych odnoszących się do częstości występowania:

- ⊗ działań niepożądanych;
- ⊗ zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo w ramach analizy długookresowego profilu bezpieczeństwa zaprezentowano wyniki z niepublikowanego badania NCT00618774, znalezione na stronie rejestru badań

klinicznych (okres obserwacji – 52 tygodnie) oraz na stronie producenta leku (okres obserwacji – 56 tygodni). W badaniu oceniano 2 schematy dawkowania leku: TELM40+AMLO5 (FDC) oraz TELM80+AMLO5 (FDC). Dostępne były wyniki dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ zgony;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.15.1. Zgony

W badaniu *NCT00618774* zarówno w grupie TELM40+AMLO5 (FDC), jak i TELM80+AMLO5 (FDC) nie odnotowano wystąpienia żadnych zgonów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)	
				n (%)	N
Zgony					
<i>NCT00618774</i> (1235.16)	56 tyg.	Ogółem	TELM40+AMLO5	0 (0,0)	211
			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	48
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.15.2. Działania niepożądane

Działania niepożądane odnotowano ogółem u niewielkiego odsetka osób w czasie 34-tygodniowego okresu obserwacji (<10%). U chorych leczonych telmisartanem w dawce 40 lub 80 mg i amlodypiną w dawce 5 mg działania niepożądane wystąpiły odpowiednio u 5,2% i 7,6% chorych. Z kolei, w grupach TELM40+AMLO10 oraz TELM80+AMLO10 działania niepożądane zaobserwowano u odpowiednio 3,3% i 6,2% chorych.

Odnutowano tylko 1 przypadek ciężkiego działania niepożądanego, którym było obniżone napięcie mięśniowe zaobserwowane u chorego leczonego TELM80+AMLO5.

Również w badaniu NCT00618774 odnotowano działania niepożądane u niewielkiego odsetka osób (1,9% chorych w grupie TELM40+AMLO5 i 4,2% chorych w grupie TELM80+AMLO5). W czasie 56 tygodni terapii nie stwierdzono występowania ciężkich działań niepożądanych u chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)	
				n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane					
TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)	34 tyg.	Ogółem	TELM40+AMLO5	0 (0,0)	976
			TELM80+AMLO5	1 (0,3)	397
TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)			TELM40+AMLO10	0 (0,0)	838
			TELM80+AMLO10	0 (0,0)	611
TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)		Obniżone napięcie mięśniowe	TELM80+AMLO5	1 (0,3)	397
NCT00618774 (1235.16)	56 tyg.	Ogółem	TELM40+AMLO5	0 (0,0)	211
			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	48
Działania niepożądane					
TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)	34 tyg.	Ogółem	TELM40+AMLO5	51 (5,2)	976
			TELM80+AMLO5	30 (7,6)	397
TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)			TELM40+AMLO10	28 (3,3)	838
			TELM80+AMLO10	38 (6,2)	611
NCT00618774 (1235.16)	56 tyg.	Ogółem	TELM40+AMLO5	4 (1,9)	211
			TELM80+AMLO5	2 (4,2)	48
GRADE: jakość danych – średnia / bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.15.3. Zdarzenia niepożądane możliwie/prawdopodobnie związane z leczeniem

We wszystkich grupach, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi możliwie/prawdopodobnie związanymi z leczeniem był obrzęk obwodowy (2-4%). Odnotowano także przypadki występowania niedociśnienia ortostatycznego (0,2% chorych z grupy TELM40+AMLO5) oraz zawrotów głowy (1,5% chorych z grupy TELM80+AMLO5).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych możliwie/prawdopodobnie związanych z leczeniem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane możliwie/prawdopodobnie związane z leczeniem					
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>	34 tyg.	Obrzęk obwodowy	TELM40+AMLO5	23 (2,4)	976
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM80+AMLO5	11 (2,8)	397
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM40+AMLO10	16 (1,9)*	838
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM80+AMLO10	24 (3,9)*	611
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>		Niedociśnienie ortostatyczne	TELM40+AMLO5	2 (0,2)	976
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	397
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM40+AMLO10	0 (0,0)	838
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM80+AMLO10	0 (0,0)	611
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>		Omdlenie	TELM40+ALO5	0 (0,0)	976
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	397
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM40+AMLO10	0 (0,0)	838
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM80+AMLO10	0 (0,0)	611
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>		Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	TELM40+AMLO5	0 (0,0)	976
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM80+AMLO5	6 (1,5)	397
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM40+AMLO10	0 (0,0)	838
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM80+AMLO10	0 (0,0)	611
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

*u 1 (0,1%) chorego z podgrupy TELM40+AMLO10 oraz 2 (0,3%) chorych z podgrupy TELM80+AMLO10 obrzęk obwodowy był przyczyną przerwania udziału w badaniu

3.15.4. Zdarzenia niepożądane

Oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W czasie 34 tygodni terapii TELM40 lub TELM80 i AMLO5 w badaniu *TEAMSTA-5 follow-up* zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem odpowiednio u 39,0% i 50,6% chorych. W przypadku chorych leczonych terapią złożoną z amlodypiną w dawce 10 mg, zdarzenia te zaobserwowano z niższą częstością: 12,2% chorych z grupy TELM40+AMLO10 oraz 25,7% chorych z grupy TELM80+ALO10. Większość zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2,3% chorych z grupy TELM40+AMLO5, 1,5% chorych z grupy TELM80+AMLO5, a u chorych leczonych TELM40 lub TELM80 i AMLO10 odpowiednio u 0,5% i 2,1% chorych.

W badaniu *NCT00618774* w czasie 56 tygodni obserwacji zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 77,3% chorych w grupie TELM40+AMLO5 i u 77,1% chorych w grupie TELM80+AMLO5. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły odpowiednio u 4,3% i 6,3% chorych w grupach TELM40+AMLO5 i TELM80+AMLO5. Ponadto autorzy badania stwierdzili brak różnic w ocenie profilu bezpieczeństwa między grupami TELM40+AMLO5 i TELM80+AMLO5.

Zarówno w badaniu *TEAMSTA-5 follow-up*, *TEAMSTA-10 follow-up*, jak i nieopublikowanym badaniu *NCT00618774* nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 39.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>	34 tyg.	Ogółem	TELM40+AMLO5	381 (39,0)	976
			TELM80+AMLO5	201 (50,6)	397
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM40+AMLO10	102 (12,2)	838
			TELM80+AMLO10	157 (25,7)	611
<i>NCT00618774 (1235.16)</i>	56 tyg.	Ogółem	TELM40+AMLO5	163 (77,3)	211
			TELM80+AMLO5	37 (77,1)	48
<i>TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)</i>	34 tyg.	O ciężkim nasileniu	TELM40+AMLO5	17 (1,7)	976
			TELM80+AMLO5	9 (2,3)	397
<i>TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)</i>			TELM40+AMLO10	5 (0,6)	838
			TELM80+AMLO10	6 (1,0)	611
Zdarzenia niepożądane (bez ciężkich zdarzeń niepożądanych)					
Ogółem					
<i>NCT00618774 (1235.16)</i>	52 tyg.	Ogółem	TELM40+AMLO5	102 (48,3)	211
			TELM80+AMLO5	23 (47,9)	48

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)	
				n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	TELM40+AMLO5	91 (43,1)	211
			TELM80+AMLO5	20 (41,7)	48
Zaburzenia żołądka i jelit					
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Próchnica zębów	TELM40+AMLO5	12 (5,7)	211
			TELM80+AMLO5	3 (6,3)	48
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Ból pleców	TELM40+AMLO5	18 (8,5)	211
			TELM80+AMLO5	2 (4,2)	48
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
Ogółem					
TEAMSTA-5 follow-up (Neldam 2012)	34 tyg.	Ogółem	TELM40+AMLO5	22 (2,3)	976
			TELM80+AMLO5	6 (1,5)	397
TEAMSTA-10 follow-up (Neldam 2012)			TELM40+AMLO10	4 (0,5)	838
TELM80+AMLO10			13 (2,1)	611	
NCT00618774 (1235.16)	56 tyg.		TELM40+AMLO5	9 (4,3)	211
			TELM80+AMLO5	3 (6,3)	48
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Rak żołądka	TELM40+AMLO5	1 (0,5)	211
			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	48
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Rak płaskonabłonkowy	TELM40+AMLO5	1 (0,5)	211
			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	48
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Torbiele nerkowa	TELM40+AMLO5	1 (0,5)	211
			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	48
Zaburzenia układu nerwowego					
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Epilepsja	TELM40+AMLO5	1 (0,5)	211
			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	48
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Udar niedokrwienny mózgu	TELM40+AMLO5	0 (0,0)	211
			TELM80+AMLO5	1 (2,1)	48
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Zatorowość płucna	TELM40+AMLO5	1 (0,5)	211
			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	48
Zaburzenia żołądka i jelit					
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Przepuklina pachwinowa	TELM40+AMLO5	1 (0,5)	211
			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	48

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	TELM+AMLO (FDC)	
				n (%)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Ostry zawał mięśnia sercowego	TELM40+AMLO5	0 (0,0)	211
			TELM80+AMLO5	1 (2,1)	48
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Kamica układu moczowego	TELM40+AMLO5	1 (0,5)	211
			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	48
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Krwawienie z nerki	TELM40+AMLO5	1 (0,5)	211
			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	48
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Łagodny przerost gruczołu krokowego	TELM40+AMLO5	1 (0,5)	211
			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	48
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Wzrost stężenia antygeny gruczołu krokowego (PSA)	TELM40+AMLO5	1 (0,5)	211
			TELM80+AMLO5	0 (0,0)	48
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
NCT00618774 (1235.16)	52 tyg.	Złamanie obojczyka	TELM40+AMLO5	0 (0,0)	211
			TELM80+AMLO5	1 (2,1)	48
GRADE: jakość danych – średnia / bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.16. Ocena biorównoważności TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC)

W ramach niniejszego raportu oceniana jest terapia telmisartanem i amlodypiną podawana w postaci leku złożonego i porównywana względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami zawierającymi telmisartan oraz amlodypinę. W związku z powyższym uznano, iż jako uzupełnienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przedstawionych w rozdziałach 3.10-3.15, warto przedstawić dodatkowe dane umożliwiające wykazanie biorównoważności powyższych schematów leczenia.

W dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2010 roku dla leku Twynsta® opisano dwa otwarte, randomizowane, dwukresowe, dwusekwencyjne skrzyżowane badania z użyciem pojedynczej dawki leków, mające na celu wykazanie biorównoważności TELM+AMLO (FDC) względem TELM i AMLO stosowanych w ramach terapii skojarzonej w oddzielnych preparatach (FC):

- ⊗ badanie 1235.3 – przeprowadzone na 84 zdrowych ochotnikach (42 mężczyzn i 42 kobiet), w badaniu porównywano TELM40+AMLO5 (FDC) względem tabletek zawierających telmisartan (produkt leczniczy Micardis®) w dawce 40 mg i amlodypinę (produkt leczniczy Norvasc®) w dawce 5 mg;
- ⊗ badanie 1235.4 – przeprowadzone na 84 zdrowych ochotnikach (44 mężczyzn i 40 kobiet), w badaniu porównywano TELM80+AMLO10 (FDC) względem tabletek zawierających telmisartan (produkt leczniczy Micardis®) w dawce 80 mg i amlodypinę (produkt leczniczy Norvasc®) w dawce 10 mg.

Zastosowane w badaniach dawki leków odpowiadały najniższej i najwyższej dostępnej dawce preparatu złożonego. Równoważność pozostałych dawek wykazano poprzez porównawcze badanie rozpuszczalności substancji leczniczej *in vitro*. Opracowane metody rozpuszczania i porównanie profili rozpuszczalności zostały opisane w sposób wystarczający, a zdolność różnicowania (ang. *discriminatory power*) proponowanej metody została udowodniona. Pozostałe dawki leku zawierają różne stosunki względne zawartości substancji. Wytyczne EMA dopuszczają odstępianie od badań biorównoważności, dla innych dawek ocenianego leku, kiedy relatywna zawartość substancji aktywnych do substancji pomocniczych jest taka sama w badanych produktach leczniczych. Jednakże, biorąc pod uwagę, że zawartość amlodypiny w leku złożonym stanowi mniej niż 5% i uwzględniając podobieństwo profili rozpuszczalności *in vitro*, możliwe jest odniesienie danych dotyczących biorównoważności dla pozostałych niż badane dawek leku.

W obu badaniach oceniano m.in. następujące punkty końcowe, na podstawie których, według EMA [7], możliwe jest stwierdzenie biorównoważności leków:

- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do nieskończoności, $AUC_{0-\infty}$, ang. *area under the curve, from time 0 to infinity*) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- ⊗ maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max} , ang. *peak concentration*) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC_t , ang. *area under the plasma concentration, time curve from time zero to the last measurable activity*).

Wykazano, iż dla telmisartanu, jak i amlodypiny (podawanych w ramach leczenia skojarzonego) średnie geometryczne zmian stężenia w osoczu względem czasu były podobne dla TELM+AMLO (FDC), jak i pojedynczych substancji badanych.

Zarówno dla telmisartanu w dawce 40 mg, jak i amlodypiny w dawce 5 mg, 90% CI dla $AUC_{0-\infty}$ oraz dla C_{max} mieściło się w przedziale 80-125% (warunek stwierdzenia biorównoważności preparatów). Zmienność międzyosobnicza w odniesieniu do C_{max} dla TELM40 była wysoka (40,9%), natomiast niską wartość zmienności odnotowano w odniesieniu do $AUC_{0-\infty}$ dla TELM40 (23,1%) oraz $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dla AMLO5 (odpowiednio 8,9% i 10,4%).

W odniesieniu do telmisartanu w dawce 80 mg, stosunek średnich geometrycznych (FDC/FC) dla $AUC_{0-\infty}$ wynosił 103,3%, (98,6% w przedziale ufności). W przypadku C_{max} stosunek średnich geometrycznych wynosił 108,2% i mieścił się w granicach 90% CI. Współczynnik zmienności międzyosobniczej był wyższy dla C_{max} (40,3%) niż dla $AUC_{0-\infty}$ (18,0%).

W przypadku amlodypiny w dawce 10 mg, stosunek średnich geometrycznych (FDC/FC) dla $AUC_{0-\infty}$ mieścił się w granicach 90% CI i wynosił 103,3%. W przypadku C_{max} stosunek średnich geometrycznych wyniósł 102,9% i mieścił się w przedziale ufności.

Na podstawie przeprowadzonych porównań stwierdzono biorównoważność terapii telmisartanem i amlodypiną podawanej w postaci leku złożonego względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami zawierającymi telmisartan oraz amlodypinę. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Profil farmakokinetyczny TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC)

Badanie	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)			TELM+ AMLO (FC)		
		Średnia geometryczna	Geometryczny współczynnik zmienności**	N*	Średnia geometryczna	Geometryczny współczynnik zmienności**	N*
TELM40+AMLO5 (FDC) vs TELM40+AMLO5 (FC)							
1235.3	$AUC_{0-\infty}$ [ng*h/ml]	629	82,3	83	656	80,2	79
	AUC_{0-t} [ng*h/ml]	578	81,6	83	599	79,0	82
	C_{max} [ng/ml]	61,9	83,9	83	58,9	66,4	82
TELM80+AMLO10 (FDC) vs TELM80+AMLO10 (FC)							
1235.4	$AUC_{0-\infty}$ [ng*h/ml]	961	73,3	82	941	76,5	83
	AUC_{0-t} [ng*h/ml]	885	72,1	82	873	76,5	83

Badanie	Punkt końcowy	TELM+AMLO (FDC)			TELM+ AMLO (FC)		
		Średnia geometryczna	Geometryczny współczynnik zmienności**	N*	Średnia geometryczna	Geometryczny współczynnik zmienności**	N*
	C _{max} [ng/ml]	199	95,3	82	187	101	83

*w badaniu 1235.3 u jednego chorego, po zastosowaniu monoterapii, zaobserwowano nieoczekiwany profil stężenia w osoczu w czasie zarówno dla TELM, jak i AMLO, z dużym opóźnieniem t_{max}. Chory ten zgłaszał nudności w okresie dawkowania leków, co uznano za prawdopodobną przyczynę nieprawidłowej farmakokinetyki. Z tego powodu dane od tego chorego nie zostały wykorzystane do celów opisowych statystyk farmakokinetycznych lub analizy biorównoważności. W przypadku TELM próbki osocza jednego chorego wykazywały interferencję w teście bioanalitycznym (wyniki nie były spójne z wynikami uzyskanymi u pozostałych uczestników badania), przez co wyniki dla obu badanych substancji zostały wykluczone z analizy danych farmakokinetycznych. W badaniu 1235.4, 3 (3,6%) spośród 84 chorych zaprzestało udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych

**określa zmienność międzyosobniczą

3.17. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku złożonego zawierającego telmisartan i amlodypinę przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2010 roku dla leku Twynsta® [55].

Badania III fazy wykazały, że TELM40+AMLO5 oraz TELM80+AMLO5, jak również TELM40+AMLO10 oraz TELM80+AMLO10 powodują istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie ciśnienia krwi u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie amlodypiną w dawce 5 mg lub 10 mg. Badania te potwierdziły zasadność stosowania złożonego leku u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na monoterapię amlodypiną oraz jako lek zastępczy, ale nie jako lek pierwszego rzutu.

Dwa uzupełniające badania otwarte, stanowiące przedłużenie badań *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10* (publikacja *Neldam 2012*) – dostarczyły wystarczających dowodów świadczących o długoterminowej skuteczności połączenia TELM+AMLO.

Główną zaletą terapii lekiem dwuskładnikowym jest zwiększenie stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich przez chorych (ang. *compliance*), którzy zamiast stosować łączone leczenie TELM i AMLO (oddzielne preparaty), przyjmują jeden lek złożony. Skuteczność i bezpieczeństwo pojedynczych składników leku jest dobrze znana, a dane dotyczące preparatu dwuskładnikowego są spójne ze znanym profilem skuteczności i bezpieczeństwa dla pojedynczych substancji.

Największe ryzyko związane jest z bardzo ograniczonymi danymi dotyczącymi jego stosowania u chorych w starszym wieku (>70 lat).

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Teldipin® oceniono jako korzystny.

3.18. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Teldipin®*;
- ⊗ *EMA PRAC 2017*;
- ⊗ *FDA 2018 oraz FDA 2011*;
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

3.18.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Teldipin®*.

3.18.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Zaburzenia czynności wątroby

Telmisartan eliminowany jest głównie z żółcią, dlatego też produktu leczniczego Teldipin® nie wolno stosować u chorych z zastojem żółci, niedrożnością dróg żółciowych lub ciężką niewydolnością wątroby. U chorych z zaburzeniem czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu, a wartość AUC (ang. *area under the curve* – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu) zwiększeniu. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania leku u tych chorych. W związku z tym produkt leczniczy Teldipin® można stosować wyłącznie u chorych z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przy zachowaniu odpowiedniej ostrożności.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron chorym z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki istnienie zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Podczas stosowania skojarzenia telmisartanu z amlodypiną u chorych z zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak danych dotyczących stosowania skojarzenia telmisartanu z amlodypiną u chorych po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Leki te nie podlegają dializie.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej

U chorych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i/lub zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, stosowania diety z małą ilością soli, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po podaniu pierwszej dawki. Zaburzenia te należy wyrównać przed podaniem produktu złożonego.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe chorego, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U chorych z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie ACE-I oraz ARB.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U chorych, u których napięcie ścian naczyń i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu RAA (np. chorzy z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym

ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie leków wpływających na ten układ, takich jak telmisartan, było związane z ostrym niedociśnieniem, hiperazotemią, oligurią oraz, rzadko, z ostrą niewydolnością nerek.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Chorzy z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na leczenie lekami hipotensyjnymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. W związku z tym stosowanie telmisartanu w tych przypadkach nie jest zalecane.

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

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

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia chorych z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem chorych z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg klasyfikacji niewydolności serca wydanej przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA, ang. *New York Heart Association*), w grupie otrzymującej amlodypinę występowało więcej przypadków obrzęku płuc niż w grupie przyjmującej placebo. Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u chorych z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ może wystąpić zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Chorzy z cukrzycą leczeni insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi

Ponieważ podczas stosowania telmisartanu może wystąpić hipoglikemia u tych chorych, należy monitorować stężenie glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych.

Hiperkaliemia

Stosowanie leków wpływających na układ RAA może wywoływać hiperkaliemię. U chorych w podeszłym wieku, chorych z niewydolnością nerek, chorych z cukrzycą, chorych jednocześnie przyjmujących inne leki mogące zwiększać stężenie potasu i/lub chorych ze współistniejącymi zaburzeniami, hiperkaliemia może doprowadzić do zgonu. Przed rozważeniem jednoczesnego stosowania leków wpływających na układ RAA należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka. U chorych z grupy dużego ryzyka zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Różnice etniczne

Podobnie jak zaobserwowano w odniesieniu do ACE-I, telmisartan i inni antagoniści receptora angiotensyny II (ARB) wyraźnie mniej skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonej aktywności reniny w populacji chorych rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków hipotensyjnych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych z zaburzeniami ukrwienia serca lub mózgu może spowodować zawał serca lub udar mózgu. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w leczeniu przełomu nadciśnieniowego.

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

Laktoza i sorbitol

Produkt leczniczy Teldipin® zawiera laktozę i sorbitol. U chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, fruktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy stosować tego produktu leczniczego.

Kobiety w wieku rozrodczym, ciąża i karmienie piersią

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, leczenie ARB należy natychmiast przerwać i, jeśli zachodzi taka konieczność, zastosować inny lek o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania

podczas ciąży. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Teldipin® w czasie karmienia piersią, ponieważ brakuje danych dotyczących stosowania telmisartanu i/lub amlodypiny w tym okresie.

3.18.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Telmisartan

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku to reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy oraz ostra niewydolność nerek.

W kontrolowanych badaniach z udziałem chorych z nadciśnieniem, całkowita częstość występowania działań niepożądanych podczas podawania telmisartanu była zazwyczaj porównywalna z grupą placebo (41,4% vs 43,9%). Częstość występowania działań niepożądanych nie była zależna od dawki i nie wykazywała związku z płcią, wiekiem czy rasą chorych. Profil bezpieczeństwa telmisartanu podawanego chorym w celu zmniejszenia chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych jest zgodny z profilem bezpieczeństwa stosowania u chorych z nadciśnieniem.

Wymienione poniżej działania niepożądane zgłaszane były podczas kontrolowanych badań klinicznych z udziałem chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. Działania te obejmują również ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane, z powodu których przerwano leczenie, zgłaszane podczas 3 długoterminowych badań klinicznych z udziałem 21 642 chorych leczonych telmisartanem w celu zmniejszenia chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych przez okres do 6 lat.

Amlodypina

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem należą: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

W poniższym zestawieniu działania niepożądane wymienione zostały zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są uszeregowane w zależności od częstości występowania w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na

podstawie dostępnych danych). W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 41.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Teldipin® (na podstawie danych dla poszczególnych leków)

	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Amlodypina	Telmisartan
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza, zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok	b/d	Niezbyt często
	Posocznica, w tym zakończona zgonem	b/d	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	b/d	Niezbyt często
	Eozynofilia	b/d	Rzadko
	Małopłytkowość	Bardzo rzadko	Rzadko
	Leukopenia	Bardzo rzadko	b/d
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	b/d	Rzadko
	Reakcja alergiczne	Bardzo rzadko	b/d
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia	b/d	Niezbyt często
	Hipoglikemia (u chorych z cukrzycą)	b/d	Rzadko
	Hiperglikemia	Bardzo rzadko	b/d
Zaburzenia psychiczne	Depresja, bezsenność	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zmiany nastroju (w tym niepokój)	Niezbyt często	b/d
	Niepokój	b/d	Rzadko
	Dezorientacja	Rzadko	b/d
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Często	Rzadko
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	b/d
	Drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezja	Niezbyt często	b/d
	Omdlenie	Niezbyt często	Niezbyt często
	Hipertonia, neuropatia obwodowa	Bardzo rzadko	b/d
	Zaburzenia pozapiramidowe	Nieznana	b/d
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)	Często	Rzadko
	Szum uszny	Niezbyt często	b/d

	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Amlodypina	Telmisartan
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	b/d	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często	b/d
	Bradykardia	Niezbyt często	Niezbyt często
	Tachykardia	b/d	Rzadko
	Zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Niezbyt często	b/d
	Zawał mięśnia sercowego	Bardzo rzadko	b/d
Zaburzenia naczyniowe	Nagle zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy	Często	b/d
	Niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często	Niezbyt często
	Niedociśnienie ortostatyczne	b/d	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Bardzo rzadko	b/d
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często	Niezbyt często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Niezbyt często	b/d
	Kaszel	Niezbyt często	Niezbyt często
	Śródmiąższowa choroba płuc	b/d	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie), nudności	Często	b/d
	Ból brzucha, niestrawność	Często	Niezbyt często
	Biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	b/d	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Rzadko
	Dolegliwości żołądkowe, zaburzenia smaku	b/d	Rzadko
	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł	Bardzo rzadko	b/d
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko	b/d
	Nieprawidłowa czynność wątroby/ zaburzenia czynności wątroby	b/d	Rzadko
	Żółtaczką	Bardzo rzadko	b/d
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Bardzo rzadko*	b/d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka	Niezbyt często	Rzadko
	Łysienie, plamica, przebarwienia skóry, osutka	Niezbyt często	b/d
	Świąd, wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często

	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Amlodypina	Telmisartan
	Nadmierna potliwość	Niezbyt często	Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło	Bardzo rzadko	b/d
	Wyprysk, rumień, wykwity skórne, wykwity skórne na podłożu toksycznym	b/d	Rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy	Bardzo rzadko	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni	Często	b/d
	Ból mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ból pleców	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ból stawów	Niezbyt często	Rzadko
	Kurcze mięśni	b/d	Niezbyt często
	Ból kończyn, ból ścięgna (objawy jak w przypadku zapalenia ścięgna)	b/d	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek	b/d	Niezbyt często
	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania moczu	Niezbyt często	b/d
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja, ginekomastia	Niezbyt często	b/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk	Bardzo często	b/d
	Zmęczenie	Często	b/d
	Astenia	Często	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Niezbyt często
	Złe samopoczucie, ból	Niezbyt często	b/d
	Objawy grypopodobne	b/d	Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często	b/d
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	b/d	Niezbyt często
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfokinazy keratynowej we krwi	b/d	Rzadko

*w większości przypadków odpowiadające cholestazie

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Teldipin®* [53]

Opis wybranych działań niepożądanych

Posocznica

W badaniach u chorych przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany.

Niedociśnienie tętnicze

Niedociśnienie tętnicze często występowało u chorych z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którzy otrzymywali telmisartanem w celu zmniejszenia zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych oprócz standardowego leczenia.

Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu wystąpiła u chorych z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Śródmiąższowa choroba płuc

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

3.18.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów

PRAC

W dokumencie PRAC, wydanym przez EMA w 2017 roku rozważano umieszczenie w *ChPL Teldipin*® łuszczycy jako potencjalnego zdarzenia niepożądanego. Przyczyną były zgłoszone przypadki łuszczycy lub zaostrzenia łuszczycy we Francji (819 przypadków otrzymanych z systemu EudraVigilance). Po przeanalizowaniu dostępnych danych pochodzących z opisów przypadków oraz literatury, przy uwzględnieniu ekspozycji chorych, PRAC ustalił, że nie ma wystarczających podstaw do stwierdzenia związku przyczynowo skutkowego między stosowaniem telmisartanu a wystąpieniem łuszczycy lub jej zaostrzeniem. W związku z tym

PRAC zalecił dalsze monitorowanie produktów leczniczych zawierających telmisartan pod kątem występowania tego typu zdarzeń w ramach rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem.

3.18.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez FDA

FDA 2011

W 2011 roku FDA ukończył przegląd danych dotyczących oceny ryzyka wystąpienia nowotworów u chorych leczonych ARB. Proces ten został podjęty po opublikowaniu metaanalizy 5 badań RCT, w których obserwowano niewielkie, jednak istotne statystycznie zwiększone ryzyko występowania nowotworów u chorych leczonych ARB w porównaniu do chorych niestosujących tych leków. W celu dalszej oceny tych zdarzeń, FDA przeprowadziła metaanalizę typu *trial-level* 31 badań (156 000 chorych zrandomizowanych do grupy stosującej ARB lub nieleczonej ARB), z której jednoznacznie wynika, że nie wykazano związku między stosowaniem leków z grupy ARB a ryzykiem rozwoju nowotworów.

FDA 2018

W dokumencie FDA z 2018 roku zamieszczono informację dotyczącą następujących ostrzeżeń oraz środków ostrożności, które należy zachować podczas stosowania leku złożonego Teldipin®:

- ⊗ należy unikać stosowania leku w ciąży;
 - ⊗ przed rozpoczęciem leczenia należy wyrównać niedobory wynikające ze stosowania diety z małą ilością soli. Należy monitorować występowanie objawów niedociśnienia tętniczego. Możliwe jest wystąpienie objawowego niedociśnienia tętniczego, szczególnie u chorych z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej;
 - ⊗ u chorych z ciężką niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby należy stopniowo zwiększać dawkę;
 - ⊗ chorych z niewydolnością serca należy monitorować pod kątem pogorszenia objawów;
 - ⊗ należy unikać równoczesnego stosowania z ACE-I;
 - ⊗ po rozpoczęciu terapii lekiem złożonym lub zwiększeniu jego dawki może wystąpić ostry zawał mięśnia sercowego lub pogorszenie dusznicy bolesnej, szczególnie u chorych z ciężkim zwężeniem tętnic wieńcowych.
-

W badaniach kontrolowanych z placebo do najczęstszych przyczyn przerwania leczenia lekiem złożonym zawierającym telmisartan z amlodypiną, należały: obrzęki obwodowe, zawroty głowy oraz niedociśnienie. W wyniku każdego z tych działań niepożądanych terapię przerwało $\leq 0,5\%$ chorych. Do działań niepożądanych, które wystąpiły o $\geq 2\%$ częściej u chorych leczonych lekiem dwuskładnikowym w porównaniu z placebo należały: obrzęki obwodowe (4,8% vs 0%), zawroty głowy (3,0% vs 2,2%) oraz ból pleców (2,2% vs 0%).

3.18.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych TELM+AMLO, które zostały wskazane w tabeli poniżej. Dane te zbierano do stycznia 2018 roku. Jak podano na stronie internetowej bazy **zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Tabela 42.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych telmisartanem i amlodypiną

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	16	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (3), sepsa (3), zapalenie płuc (3)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	6	n/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	14	Niedokrwistość (5), eozynofilia (3)
Zaburzenia układu immunologicznego	5	Nadwrażliwość (2)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	24	Hiperkaliemia (9), hiponatremia (5), odwodnienie (4)
Zaburzenia psychiczne	24	Stan splątania (6), bezsenność (4), próba samobójcza (3)
Zaburzenia układu nerwowego	73	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>) (20), ból głowy (15), omdlenie (10), utrata świadomości (7)
Zaburzenia w obrębie oka	4	Niewyraźne widzenie (2)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia*
Zaburzenia ucha i błędnika	9	Zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i>) (4)
Zaburzenia serca	38	Niewydolność serca (6), migotanie przedsionków (6), tachykardia (5), palpitacje (4), zawał mięśnia sercowego (4), dusznica bolesna (4)
Zaburzenia naczyniowe	38	Niedociśnienie (12), przełom nadciśnieniowy (8), nadciśnienie (7), wstrząs (7)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	42	Śródmiąższowa choroba płuc (11), duszność (11), zachyłstowe zapalenie płuc (4)
Zaburzenia żołądka i jelit	39	Wymioty (7), nudności (4), biegunka (4), dysfagia (3), suchość w ustach (3)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	11	Zaburzenia czynności wątroby (6), żółtaczka (3), uszkodzenie wątroby spowodowane przez leki (2)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	36	Wysypka (5), obrzęk naczynioruchowy (4), rumień (4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	22	Rabdomioliza (6), ból pleców (4), ból szyi (3), ból kończyn (3), sztywność mięśniowo-szkieletowa (3)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	18	Ostre uszkodzenie nerek (7), niewydolność nerek (5)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2	n/d
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	4	Aplazja (2)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	72	Obrzęk obwodowy (14), zmęczenie (11), nieskuteczność leku (6), gorączka (6), obrzęk (5), ból w klatce piersiowej (5)
Badania diagnostyczne	53	Wzrost ciśnienia krwi (10), spadek ciśnienia krwi (8), wzrost stężenia potasu we krwi (4), wzrost stężenia kinazy fosfokreatynowej we krwi (4), spadek liczby płytek krwi (4)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	28	Przedawkowanie (7), upadek (6), podanie niewłaściwej dawki leku (4)
Procedury medyczne i chirurgiczne	2	n/d
Uwarunkowania społeczne	1	n/d
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	2	n/d
Ogółem		583

n/d – odnosi się do zdarzeń, które wystąpiły z taką samą częstością, przez co niemożliwe było wyszczególnienie najczęściej występujących

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego (73 przypadki), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (72 przypadki) oraz badań diagnostycznych (53 przypadków).

4. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*) stanowi najpoważniejszą przyczynę niezadowolających efektów leczenia nadciśnienia. Na podstawie danych pochodzących z włoskich ośrodków, spośród blisko 19 tysięcy chorych z nowo rozpoznanym nadciśnieniem, po 6 miesiącach zaleceń terapii ściśle przestrzegało (tj. przyjmowało leki przez co najmniej 80% dni) zaledwie 8,1% chorych, umiarkowanie (40% do 79% dni) – 40,5% chorych, a słabo (<40% dni) 51,4% chorych [24]. Według danych opublikowanych w raporcie z 2010 roku, ocenia się, że omawiany problem w zbliżonym zakresie obejmuje również populację polską. Zgodnie z danymi z badania *ACCOMPLISH*, 50-70% chorych nie przyjmuje swoich leków hipotensyjnych zgodnie z przepisany schematem terapeutycznym [19, 41].

Natomiast poprawa przestrzegania zaleceń lekarskich przekłada się na zwiększenie kontroli ciśnienia tętniczego we krwi [42]. Wyniki badań klinicznych oraz obserwacyjnych dostarczają dowodów potwierdzających korzyści wynikające z zastępowania pojedynczych preparatów lekami złożonymi, zawierającymi 2 lub więcej substancji czynnych. Połączenie dwóch lub więcej leków w jedną tabletkę ułatwia ich podawanie, jednocześnie zwiększając odsetek chorych przestrzegających zalecenia ich stosowania, o czym świadczą wyniki badań klinicznych. Na podstawie dostępnych danych można zaobserwować tendencję uzyskiwania wyższego odsetka chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych u osób otrzymujących leki złożone, względem osób, u których podaje się terapię skojarzoną kilkoma lekami w oddzielnych preparatach.

W obserwacyjnym badaniu *Kumagai 2013* porównywano terapię ARB+amlodypina – FDC vs FC. Połączenie leków TELM+AMLO otrzymywało około 6% chorych, pozostali chorzy otrzymywali inne leki z grupy ARB (kandesartan lub walsartan). Na podstawie otrzymanych wyników analizowanych łącznie dla wszystkich połączeń leków wykazano wyższy wskaźnik przestrzegania zaleceń terapeutycznych, prowadzący do obniżenia kosztów terapii o 31% w czasie 3 miesięcy [96].

W badaniu klinicznym *Wang 2014* obejmującym 896 chorych z nadciśnieniem tętniczym, średni odsetek wskaźnika posiadania leku (MPR, ang. *medication possession ratio*²³) zwiększył się z 42% do 69% (p-wartość=0,001) po zamianie dwóch preparatów hipotensyjnych podawanych oddzielnie na preparat złożony [39]. W innym badaniu obserwacyjnym wskaźnik MPR po dwóch latach wzrósł o 9,5% w grupie leczonej lekiem dwuskładnikowym w porównaniu do grupy stosującej leki w oddzielnych preparatach [36].

Odnaleziono również 3 przeglądy systematyczne, w których analizowano *compliance* w przypadku stosowania leków FDC vs FC u chorych z nadciśnieniem tętniczym (we włączonych przeglądach nie analizowano terapii TELM+AMLO, dlatego też mogą one stanowić jedynie dodatkowe dane w ramach niniejszego raportu).

W pierwszym z przeglądów *Gupta 2010* przedstawiono wnioski dotyczące porównania stosowania różnych leków złożonych względem terapii skojarzonej. Na podstawie danych z 6 badań retrospektywnych (dane dla 30 295 chorych) wnioskowano, iż stosowanie leków złożonych w porównaniu do terapii skojarzonej wiązało się ze znaczącą poprawą przestrzegania zaleceń terapeutycznych w odniesieniu do odsetka przyjmowanych leków i stałości stosowania terapii w odniesieniu do czasu, przez który lek był przyjmowany (ang. *persistence*) – istotna statystycznie różnica między grupami o 29% (parametr OR=1,29 (95% CI: 1,11; 1,50)). Ponadto, autorzy zwrócili również uwagę na korzystną tendencję (nie wykazano istotności statystycznych różnic między grupami) w wynikach pomiaru ciśnienia krwi (większa kontrola ciśnienia tętniczego o 30%) oraz w liczbie obserwowanych działań niepożądanych (mniejsza częstość zdarzeń o 20%) podczas zastąpienia terapii skojarzonej lekiem złożonym [15].

W kolejnym odnalezionym przeglądzie (*Sherrill 2011*) podobnie porównywano terapię FDC z FC u chorych z nadciśnieniem tętniczym w odniesieniu do przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Na podstawie metaanalizy danych z 7 badań stwierdzono, iż terapia FDC istotnie statystycznie wpływa na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych

²³ Wskaźnik ten oznacza liczbę dni, w czasie których chory posiadał niezbędny dla kuracji lek, w stosunku do całkowitego czasu trwania terapii. W większości przypadków przyjmuje się, że o wysokim stopniu przestrzegania zaleceń lekarskich świadczy wskaźnik MPR powyżej 80% [18]

w porównaniu do leczenia skojarzonego (FC) – parametr MD=13,31 (95% CI: 8,26; 18,35) [32].

Przegląd *Bangalore 2007* przeprowadzono w celu oceny *compliance* FDC vs FC w różnych przewlekłych jednostkach chorobowych, w tym w nadciśnieniu tętniczym. W ramach przeprowadzonego przeglądu analizowano dane z 7 badań klinicznych o różnorodnej metodyce (9 kohort). Stwierdzono, iż schemat leczenia lekiem złożonym stanowił opcję terapeutyczną, która niezależnie od rodzaju choroby przewlekłej wiązała się z wyższą częstością stosowania się do zaleceń lekarskich. Metaanaliza wyników z 3 badań (4 kohorty) dotyczących chorych z nadciśnieniem tętniczym, wykazała istotne statystycznie obniżenie o 24% ryzyka niestosowania się do zaleceń lekarskich w terapii lekiem złożonym w porównaniu do leczenia skojarzonego ($p < 0,0001$) [3].

Warto również odnieść się do wyników opublikowanych w październiku 2017 roku, w analizie weryfikacyjnej dla innego leku złożonego zarejestrowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W raporcie dla leku Candezek Combi® (kandesartan+amlodypina) wykonano metaanalizę wyników 32 badań dla różnych leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym w odniesieniu do oceny przestrzegania zaleceń terapeutycznych FDC vs FC. Wyniki tej metaanalizy przeprowadzonej zarówno na podstawie badań eksperymentalnych, jak i retrospektywnych, wykazały istotnie statystycznie wyższy wskaźnik przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorych otrzymujących lek złożony w porównaniu z terapią skojarzoną. Nie wykazano natomiast znamiennych statystycznie różnic w zakresie redukcji ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych [2].

Na podstawie powyżej przytoczonych licznych danych literaturowych można wnioskować, iż zastosowanie preparatów złożonych z dwóch leków hipotensyjnych może istotnie poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych u chorych w porównaniu do stosowania tych leków w postaci oddzielnych preparatów.

5. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań, na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie porównania bezpośredniego interwencji badanej względem wybranego komparatora, dlatego też główne wnioski oparto o wyniki porównania pośredniego badań *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10* i *TEAMSTA Severe HTN vs Littlejohn 2009*, w których wspólną referencję stanowiła monoterapia TELM lub AMLO;
 - ⊗ nie odnaleziono badań, w których uczestniczyli chorzy uprzednio skutecznie leczeni TELM+AMLO w postaci terapii skojarzonej. W badaniach *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10*, chorym w grupie kontrolnej podawano tę samą interwencję (AMLO), która okazała się nieskuteczna podczas wstępnego etapu badań (amlodypinę przez odpowiednio 6 i 8 tygodni w monoterapii). Ponadto, nie podano żadnej informacji, na podstawie których można było w jednoznaczny sposób stwierdzić, u jakiego odsetka chorych, jaką liczbę leków hipotensyjnych stosowano przed rozpoczęciem badania. Natomiast w badaniach *TEAMSTA Severe HTN*, *TEAMSTA Diabetes* oraz *Littlejohn 2009* chorzy nie byli wcześniej leczeni w ramach wstępnych etapów badań (otrzymywali PLC). Co więcej w badaniu *TEAMSTA Severe HTN* oraz *TEAMSTA Diabetes* u około 12-17% chorych nie było stosowane żadne leczenie hipotensyjne, a u około 21-25% chorych stosowane były co najmniej 3 różne leki hipotensyjne przez rozpoczęciem badania. Na podstawie informacji z badania *Littlejohn 2009* wynika, iż u 21-22% chorych nie stosowano uprzednio żadnych leków hipotensyjnych. W badaniu *TEAMSTA Protect I* nie podano informacji na temat odsetka chorych uprzednio leczonych (do badania włączano zarówno chorych wcześniej leczonych, jak i nieleczonych). Biorąc pod uwagę dostępne informacje należy mieć na uwadze, iż powyższe rozbieżności dotyczące wcześniej stosowanego leczenia mogą wiązać się z możliwymi różnicami w otrzymanych wynikach między badaniami. Jednakże w przypadku gdy w badaniach porównywana jest terapia złożona z monoterapią, wcześniejsze leczenie terapią złożoną sugerowałoby, iż terapia w grupie kontrolnej nie będzie skuteczną, jako iż terapia dwulekowa stanowi kolejną linię leczenia u chorych z nadciśnieniem tętniczym;
-

- ⊕ w badaniach przedłużonych *TEAMSTA-5 follow-up* i *TEAMSTA-10 follow-up*, część chorych otrzymywała dodatkowe terapie hipotensyjne – odpowiednio 21,1% oraz 11,0%. Szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 8.3;
- ⊕ pierwszorzędnym punktem końcowym w większości z włączonych do analizy badań była ocena zmiany rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (DBP), natomiast w badaniach *TEAMSTA Severe HTN* oraz *TEAMSTA Diabetes* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SBP);
- ⊕ blisko 80% chorych w badaniu *TEAMSTA-5* i *Littlejohn 2009*, 86% chorych w badaniu *TEAMSTA Severe HTN* i 99-100% chorych w badaniu *TEAMSTA-10* stanowili chorzy rasy kaukaskiej, niemniej jednak warto zwrócić uwagę na fakt, iż poszczególne badania różniły się w szczególności pod względem uczestnictwa chorych rasy czarnej: około 1-2% chorych (badanie *TEAMSTA-5*), 7-8% chorych (badanie *TEAMSTA Severe HTN*), 12% chorych (*TEAMSTA Diabetes*), aż do około 16% chorych w badaniu *Littlejohn 2009*. Jak wynika z danych literaturowych (w tym w danych zawartych w ChPL Teldipin®) skuteczność TELM u chorych rasy czarnej może być mniejsza (prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonej aktywności reniny w tej populacji);
- ⊕ w badaniu *TEAMSTA Diabetes* zidentyfikowano rozbieżność w definicji punktu końcowego: redukcja skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem pozostałych badań, która mogła wiązać się z otrzymaniem wyników odbiegających od otrzymanych dla tego punktu końcowego w pozostałych badaniach (szczegółowe definicje punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 3.8.2);
- ⊕ nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego terapii TELM+AMLO;
- ⊕ nie odnaleziono publikacji wtórnych (przeглядów systematycznych), na podstawie których możliwe było porównanie terapii złożonej TELM+AMLO względem TELM oraz AMLO podawanych w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej;
- ⊕ na podstawie włączonych do analizy badań klinicznych niemożliwa była ocena jakości życia u chorych.

6. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) względem telmisartanu oraz amlodypiny podawanych w takich samych dawkach co produkt leczniczy Teldipin® w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej, w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

W ramach głównej analizy, skuteczność i bezpieczeństwo oceniono na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego TELM+AMLO (FDC) względem TELM+AMLO (FC).

Analizę uzupełniono o wyniki badań klinicznych, w oparciu których dokonano oceny interwencji badanej na podstawie:

- ⊗ porównania bezpośredniego skuteczności i bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC) vs TELM lub AMLO (MONO);
- ⊗ długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC);
- ⊗ analizy biorównoważności TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC).

Populację w badaniach stanowili chorzy z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Ponadto, na podstawie badania *TEAMSTA Severe HTN* i *TEAMSTA Diabetes* możliwa była ocena interwencji badanej w populacji, odpowiednio, chorych z ciężką postacią nadciśnienia tętniczego oraz z chorych z cukrzycą typu 2.

W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki pochodzące z randomizowanych badań klinicznych dla okresu obserwacji równego 8 tygodni. Natomiast długookresowa ocena TELM+AMLO (FDC) obejmowała okres 26, 34 i 56 tygodni (badania *TEAMSTA Protect I* oraz *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10* i *NCT00618774*).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC) – porównanie pośrednie

Skuteczność i bezpieczeństwo TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC) oceniono na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego badań: *TEAMSTA-5* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009*), *TEAMSTA-10* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009*) oraz *TEAMSTA Severe HTN* i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009a*) dla wszystkich

wnioskowanych schematów dawkowania: TELM40+AMLO5, TELM40+AMLO10, TELM80+AMLO5 oraz TELM80+AMLO10.

Oceny skuteczności leczenia dokonano na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych określających odpowiedź na leczenie. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż skuteczność terapii TELM+AMLO (FDC) jest porównywalna ze skutecznością terapii TELM i AMLO podawanych w tych samych dawkach w postaci leku złożonego względem leczenia skojarzonego przy zastosowaniu odrębnych preparatów.

Ocena częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi oraz redukcji ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach terapii wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic między grupami TELM+AMLO (FDC) i TELM+AMLO (FC) w każdej z analizowanych grup pod względem schematu dawkowania (wyjątek stanowiło porównanie TELM+AMLO w dawkach 80 mg i 5 mg, gdzie wspólną referencję stanowiła amlodypina w dawce 5 mg – wykazano tu znamienne statystycznie przewagę interwencji badanej). W przypadku populacji chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym stwierdzono znamienne statystycznie różnice, świadczące o wyższej skuteczności leków stosowanych w skojarzeniu (w oddzielnych preparatach) w ocenie odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥ 15 mmHg), co mogło wynikać z różnic w wyjściowych wartościach SBP, którego średnia w grupach w badaniu *TEAMSTA Severe HTN* wynosiła około 185 mmHg, a w badaniu *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009a*) – około 155 mmHg.

Na podstawie oceny zmiany ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami. Obserwowane średnie zmiany względem wartości początkowych u chorych stosujących TELM+AMLO były istotne klinicznie. Jak wskazują dane literaturowe redukcja DBP o 5 mmHg jest związana z 41% zmniejszeniem występowania udaru, a o 10 mmHg ze zmniejszonym o około połowę ryzykiem zgonu z powodu udaru mózgu.

Ocena **profilu bezpieczeństwa** na podstawie częstości występowania zdarzenia niepożądanego jakim był obrzęk obwodowy, wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do stosowania TELM+AMLO (FDC) względem TELM+AMLO (FC). Jediną różnicę świadczącą o korzyści leczenia skojarzonego stwierdzono w przypadku TELM w dawce 40 mg i AMLO 10 mg na podstawie porównania badań *TEAMSTA-10* i *Littlejohn*

2009, które mogły wynikać z rozbieżności stwierdzonych w grupach stanowiących wspólną referencję, przy zbliżonym odsetku w grupach badanych TELM+AMLO. Na podstawie dostępnych danych niemożliwe było porównanie pośrednie częstości występowania pozostałych raportowanych w badaniach działań/zdarzeń niepożądanych.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC) vs TELM lub AMLO (MONO) – porównanie bezpośrednie

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO (FDC) względem monoterapii AMLO lub TELM oceniano wyniki 4 badań randomizowanych: *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10*, *TEAMSTA Severe HTN* oraz *TEAMSTA Diabetes*. Analizę skuteczności zaprezentowano w oparciu o częstość występowania istotnych klinicznie punktów końcowych związanych z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie.

Wyniki dotyczące **oceny skuteczności** wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność stosowania terapii lekiem złożonym TELM+AMLO względem monoterapii AMLO lub TELM na podstawie oceny uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi (zarówno rozkurczowego jak i skurczowego). Uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg) odnotowywano u około 43-52% chorych w grupach badanych oraz u około 26-40% chorych. Wyniki dla populacji chorych w grupie z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (badanie *TEAMSTA Severe HTN*) były zbliżone do wyników dla chorych ogółem ocenianych w badaniach *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10* oraz wyższe u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 (badanie *TEAMSTA Diabetes*) – 71% vs 54%. W odniesieniu do większości otrzymanych wyników wyniki NNT świadczą o dużej sile interwencji. We wszystkich ocenianych schematach dawkowania odsetek odpowiedzi był wyższy w grupach badanych w porównaniu do wyników w grupach kontrolnych. Różnice między grupami mieściły się najczęściej w granicach 15-20%. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono wyłącznie w przypadku porównywania dawek TELM40+AMLO5 vs AMLO10 oraz w pojedynczym przypadku porównania TELM80+AMLO5 vs AMLO10 w badaniu *TEAMSTA-5*.

Optymalne wartości ciśnienia tętniczego krwi po terapii TELM+AMLO raportowano istotnie statystycznie częściej niż w grupach otrzymujących monoterapię AMLO. Natomiast odsetek chorych z wartościami ciśnienia tętniczego krwi świadczącymi o nadciśnieniu I lub II stopnia

był wyższy w grupie kontrolnej i wskazywał, iż u znaczącej większości chorych nie osiągnięto kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

Wyniki redukcji oraz średnich zmian SBP i DBP świadczą o istotnie statystycznie i klinicznie wyższej skuteczności stosowania leczenia TELM+AMLO (FDC) względem monoterapii TELM lub AMLO w 8-tygodniowym okresie obserwacji. Istotność kliniczną zmian ciśnienia tętniczego określa się na podstawie udowodnionego wpływu redukcji SBP i DBP na zmniejszenie występowania udaru oraz redukcję ryzyka zgonu z powodu tego zdarzenia.

Analizę bezpieczeństwa zaprezentowano w oparciu o częstość występowania zgonów, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych. Otrzymane wyniki pozwalają wnioskować o zbliżonym i korzystnym profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

Na podstawie danych z badania *TEAMSTA Diabetes* stwierdzono 1 przypadek zgonu w grupie kontrolnej, który nie został uznany jako zgon związany z leczeniem. Działania niepożądane raportowano u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych (<10%) w grupach TELM+AMLO. Wyższy odsetek chorych stwierdzono w badaniach *TEAMSTA Diabetes* oraz *TEAMSTA Severe HTN*. Jako najczęściej raportowane działanie niepożądane wymieniano obrzęk obwodowy, występujący u 10-14% chorych w grupach badanych oraz u 2-15% chorych w grupach kontrolnych. Pozostałe działania niepożądane raportowano z niską częstością (<3%).

W badaniu *TEAMSTA Severe HTN* wyodrębniono pojedyncze ciężkie zdarzenia niepożądane określane jako zdarzenia o prawdopodobnym związku z leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane oceniano na podstawie badań *TEAMSTA Diabetes* oraz *TEAMSTA Severe HTN*. Dotyczyły one około 1% chorych w obu badaniach w obu porównywanych grupach. Różnice między grupami w ocenie ciężkich zdarzeń niepożądanych nie były istotne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano z częstością około 18-42% w grupach chorych otrzymujących leczenie złożone oraz u około 20-48% chorych w grupach kontrolnych. Większość z raportowanych zdarzeń miała charakter łagodny, natomiast zdarzenia o ciężkim nasileniu występowały u niewielkiego odsetka chorych ogółem (<2%).

Istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa u chorych leczonych terapią złożoną TELM+AMLO stwierdzono w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania dawek TELM40+AMLO5 vs AMLO10 i TELM80+AMLO5 vs AMLO10, w przypadku częstości występowania obrzęku obwodowego ogółem (dla porównania dawek TELM40+AMLO5 vs AMLO10, TELM40+AMLO5 vs AMLO5 i TELM80+AMLO5 vs AMLO10), obrzęku obwodowego o łagodnym nasileniu (dla porównania dawek TELM80+AMLO5 vs AMLO5), a także w badaniu oceniającym chorych ze współwystępującą cukrzycą typu 2 w ocenie obrzęku obwodowego o umiarkowanym nasileniu (dla porównania dawek TELM80+AMLO10 vs AMLO10). Znamienne statystycznie gorszy profil bezpieczeństwa stwierdzono wyłącznie w przypadku obrzęku obwodowego ocenianego w grupie TELM80+AMLO10 vs TELM10 w badaniu *TEAMSTA Severe HTN*. Tendencję wyższej częstości występowania zdarzeń niepożądanych stwierdzano u chorych otrzymujących leczenie złożone z wykorzystaniem wyższych dawek TELM+AMLO oraz u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 oraz z ciężkim nadciśnieniem tętniczym. W grupach kontrolnych stosunkowo częściej zdarzenia niepożądane występowały w grupach stosujących AMLO w wyższej dawce 10 mg.

Wszystkie pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane raportowano z niewielką częstością <10%, a porównanie grup względem siebie nie wskazywało na występowanie różnic istotnych statystycznie.

Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa TELM+AMLO (FDC)

Długoterminową skuteczność terapii złożonej TELM+AMLO (FDC) oceniono na podstawie etapu przedłużonego badań *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10* oraz badania *TEAMSTA Protect I*. W ocenie odpowiedzi na leczenie uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie. Dostępne wyniki pozwalają wnioskować o długookresowej, utrzymującej się skuteczności terapii TELM+AMLO (FDC). Co więcej, po 34 tygodniach terapii, raportowano wyższy odsetek odpowiedzi u chorych względem 8-tygodniowego okresu obserwacji w badaniach *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10*.

W grupach chorych, u których stosowano dodatkowe leczenie hipotensyjne, niezależnie od stosowanych dawek w ramach terapii TELM+AMLO, częstość występowania odpowiedzi na leczenie była niższa niż u chorych niestosujących dodatkowej terapii hipotensyjnej.

Długoterminową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono względem punktów końcowych odnoszących się do częstości występowania działań i zdarzeń niepożądanych. Oprócz badań *TEAMSTA-5 follow-up* oraz *TEAMSTA-10 follow-up* dodatkowo zaprezentowano wyniki z niepublikowanego badania *NCT00618774*. Otrzymane wyniki wskazują na utrzymujący się akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii TELM+AMLO (FDC) w dłuższym (od 34 do 56 tygodni) czasie trwania leczenia.

W badaniu *NCT00618774* nie stwierdzono żadnych zgonów u chorych. Działania niepożądane odnotowano ogółem u niewielkiego odsetka osób (<10%). U chorych leczonych TELM40+AMLO5 oraz TELM80+AMLO5 działania niepożądane wystąpiły odpowiednio u 1,9-5,2% i 4,2-7,6% chorych, a w grupach TELM40+AMLO10 oraz TELM80+AMLO10 odpowiednio u 3,3% i 6,2% chorych.

We wszystkich grupach, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi możliwie/prawdopodobnie związanymi z leczeniem był obrzęk obwodowy (2-4%). Odnotowano także przypadki występowania niedociśnienia ortostatycznego (0,2% chorych w grupie TELM40+AMLO5) oraz zawrotów głowy (1,5% chorych w grupie TELM80+AMLO5).

W czasie 34 tygodni terapii TELM40 lub TELM80 i AMLO5 zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem odpowiednio u 39,0% i 50,6% chorych. W przypadku chorych leczonych terapią złożoną z amlodypiną w dawce 10 mg, zdarzenia te zaobserwowano z niższą częstością. Natomiast w czasie 56 tygodni (badanie *NCT00618774*) zdarzenia raportowano u około 77% chorych otrzymujących preparat w dawkach TELM40+AMLO5 lub TELM80+AMLO5. Większość zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zarówno w badaniu *TEAMSTA-5 follow-up*, *TEAMSTA-10 follow-up*, jak i nieopublikowanym badaniu *NCT00618774* nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych.

Ocena biorównoważności TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC)

Jako uzupełnienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dodatkowe dane umożliwiające wykazanie biorównoważności porównywanych schematów leczenia TELM+AMLO, opublikowane w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2010 roku dla leku Twynsta®. Na podstawie wyników dwóch randomizowanych, dwuokresowych, dwusekwencyjnych skrzyżowanych badań z użyciem pojedynczej dawki

leków, mających na celu wykazanie biorównoważności TELM+AMLO (FDC) względem TELM i AMLO (FC), wykazano, iż zarówno dla telmisartanu, jak i amlodypiny (podawanych w ramach leczenia skojarzonego) wartości niezbędnych parametrów farmakokinetycznych umożliwiły stwierdzenie biorównoważności porównywanych preparatów.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie *ChPL Teldipin®*, *EMA PRAC 2017*, *FDA 2018*, *FDA 2011* oraz danych pochodzących z bazy ADRReports wskazuje na zwiększone ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych wynikających z zastosowania telmisartanu i amlodypiny, m.in.. łuszczycy, nowotworów, posocznicy oraz zaburzeń układu nerwowego. W związku z tym zalecane jest ściśle monitorowanie chorych przez cały okres trwania terapii. Jednakże, do tej pory nie wykazano związku przyczynowo skutkowego między stosowaniem telmisartanu a wystąpieniem łuszczycy lub jej zaostrzeniem, a także związku między stosowaniem leków z grupy ARB a ryzykiem rozwoju nowotworów. Wskazano również na fakt, iż telmisartan i inne leki z grupy ARB z wyraźnie mniejszą skutecznością prowadzą do obniżenia ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej niż u osób innych ras.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku złożonego telmisartan+amlodypina u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym oceniono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2010 roku dla leku Twynsta®. Informacje zawarte w tym dokumencie wskazują na występowanie udowodnionych korzyści terapeutycznych stosowania leku Teldipin®.

Główną zaletą terapii lekiem dwuskładnikowym jest zwiększenie stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich przez chorych (ang. *compliance*), którzy zamiast stosować łączone leczenie TELM i AMLO (oddzielne preparaty), przyjmują jeden lek złożony. Skuteczność i bezpieczeństwo pojedynczych składników leku jest dobrze znana, a dane dotyczące preparatu dwuskładnikowego są spójne ze znanym profilem skuteczności i bezpieczeństwa dla pojedynczych substancji. Zwraca się jednakże uwagę na potencjalne ryzyko związane z bardzo ograniczonymi danymi dotyczącymi jego stosowania w leczeniu chorych w starszym wieku (>70 lat).

Stosunek korzyści do ryzyka leku Teldipin® oceniono jako korzystny.

Wnioski

Analiza skuteczności produktu leczniczego Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) względem telmisartanu oraz amlodypiny podawanych w takich samych dawkach co produkt leczniczy Teldipin® w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej, wykazała **porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo interwencji badanej (TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC)) oraz znamienne przewagę stosowania preparatu złożonego TELM+AMLO nad monoterapią AMLO lub TELM dla kluczowych efektów zdrowotnych, czyli oceny odpowiedzi na leczenie. Co więcej uzupełniające dane na temat skuteczności leku jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania produktu leczniczego Teldipin®, również w dłuższym (maksymalnie 56-tygodniowym) horyzoncie czasowym.**

Lek Teldipin® to złożony produkt leczniczy składający się z dwóch agonistycznie działających substancji czynnych. To lek o wysokiej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, stanowiący istotną alternatywę dla obecnie stosowanych leków w leczeniu chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Teldipin® uznano za korzystny, przy czym jako ważny element zapobiegania wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych wskazuje się ściśle monitorowanie chorego podczas prowadzonej terapii. Analiza profilu bezpieczeństwa leku złożonego wskazała na występowanie działań/zdarzeń niepożądanych powszechnie znanych jako zagrożenia związane z leczeniem telmisartanem i amlodypiną. Nie wskazano natomiast nieopisanych uprzednio niepokojących przypadków działań czy zdarzeń niepożądanych, które stanowiłyby nowe ryzyko dla stosowania tej terapii. Na podstawie wszystkich powyższych danych stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie telmisartanu i amlodypiny (w postaci złożonego preparatu Teldipin®) w praktyce klinicznej i należy go uznać za metodę terapeutyczną o wysokiej skuteczności w terapii chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze.

Warto zaznaczyć, iż potrzeba finansowania większej liczby preparatów złożonych, w których w skład wchodzi kilka substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym stanowi problem szeroko poruszany na całym świecie. Jest to jednoznacznie związane z obserwowanym i szeroko udokumentowanym problemem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*), wynikającym z konieczności stosowania wielu różnych leków przez chorych (tzw. wielolekowości). Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych stanowi najpoważniejszą przyczynę niezadowolających efektów leczenia

nadciśnienia. Natomiast poprawa przestrzegania zaleceń lekarskich przekłada się na zwiększenie kontroli ciśnienia tętniczego we krwi.

7. Dyskusja

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wskazują na porównywalną skuteczność telmisartanu podawanego z amlodypiną w postaci leku złożonego względem podawania tych leków w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej. Dodatkowe dane z badań długookresowych potwierdzają jej długotrwałą skuteczność, a wyniki porównania bezpośredniego wskazują na istotną statystycznie przewagę terapii złożonej względem monoterapii telmisartanem lub amlodypiną. Częstość występowania działań oraz zdarzeń niepożądanych pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa terapii telmisartanem i amlodypiną w postaci produktu złożonego jest akceptowalny, również podczas podawania jej przez wiele tygodni.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla wszystkich badań randomizowanych (*TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10*, *TEAMSTA Severe HTN*, *TEAMSTA Diabetes*, *TEAMSTA Protect I* oraz *Littlejohn 2009*) oceniono na niskie. Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych odnaleziono jedno zakończone badanie kliniczne, spełniające kryteria włączenia do analizy. Badanie to nie zostało dotychczas opublikowane, ponieważ datą zakończenia jest styczeń 2018 roku. Oceniono więc, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki, takie jak odpowiedź na leczenie oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji

docelowej. Wnioski o jakości danych oparto m.in. na metodyce badań. Dane z badań randomizowanych dla interwencji badanej – TELM+AMLO (FDC), wykorzystanych do porównania pośredniego i bezpośredniego, uznano za dane wysokiej jakości, a dane z badania dla komparatora *Littlejohn 2009* oraz badań długookresowych za dane średniej jakości. Szczegółowy opis oceny jakości danych przedstawiono w rozdziale 3.8.3.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na wysokiej jakości, poprawnie zaprojektowanych badaniach RCT, a także na 3 badaniach długookresowych (26- i 34-tygodniowy okres obserwacji). Dodatkowo w ramach analizy długookresowego profilu bezpieczeństwa zaprezentowano wyniki z niepublikowanego badania *NCT00618774*, odnalezione na stronie rejestru badań klinicznych (całkowity obserwacji wynosił 56 tygodni). 2 badania długookresowe dotyczyły analizy chorych pochodzących z głównych badań włączonych do analizy (*TEAMSTA-5* oraz *TEAMSTA-10*), co umożliwiło ocenę utrzymywania się efektów terapeutycznych stosowania badanej interwencji. Badania wykorzystane do porównania pośredniego zostały szczegółowo ocenione pod względem ich homogeniczności, którą uznano za wysoką. Na nieliczne różnice w homogeniczności badań mogły wpływać ewentualne rozbieżności pod względem różnic w wartościach wyjściowych parametrów, danych demograficznych związanych z pochodzeniem etnicznym oraz wcześniej stosowanego leczenia. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe dane uznano, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono na średnią. W raporcie uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z eksperymentalnych badań klinicznych. W trakcie przeszukiwania baz badań klinicznych nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa terapii TELM+AMLO (FDC). Z uwagi na szerokie rozpowszechnienie problemu zdrowotnego w ogólnej populacji, analizę przeprowadzono wyłącznie w oparciu o badania ze stosunkowo licznymi grupami chorych. Do analizy włączono także badania, w których oceniano zróżnicowane grupy chorych (chorzy z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, chorzy ze współwystępującą cukrzycą typu 2), dlatego też można je uznać za reprezentatywne i spójne z populacją wnioskowaną. Nie należy jednak zapominać, iż nie odnaleziono badań, w których chorych określono jako uprzednio odpowiadających na leczenie TELM+AMLO w ramach terapii skojarzonej (niewłaściwym byłoby zaprojektowanie badania porównującego terapię złożoną z monoterapią w populacji chorych leczonych terapią dwuskładnikową, ponieważ sugerowałoby to, iż populację stanowią chorzy w kolejnej niż

monoterapia linii leczenia). Dodatkowo w ocenianych w niniejszej analizie badaniach klinicznych uczestniczyli chorzy zróżnicowani pod względem wcześniejszych terapii (zarówno nieleczeni, leczeni uprzednio monoterapią, w tym amlodypiną oraz leczeni uprzednio więcej niż 3 lekami hipotensyjnymi), co może wpływać na ocenę zgodności analizowanej w badaniach populacji względem populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym. Ponadto, do oceny skuteczności leczenia wykorzystano narzędzia o najwyższej wiarygodności w analizowanej jednostce chorobowej, tj. pomiar wartości ciśnienia tętniczego krwi (wpływ terapii na SBP i DBP stanowi podstawową metodę oceny skuteczności terapii według zaleceń EMA [8] i jest istotnym klinicznie punktem końcowym). Biorąc pod uwagę powyższe, można uznać populacje oceniane w badaniach za reprezentatywne, w związku z czym wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 1 opracowanie wtórne (*Neldam 2013*), w którym analizowano skuteczność terapii TELM+AMLO względem monoterapii. W ramach tego przeglądu oceniano 8 randomizowanych badań klinicznych, spośród których 4 równocześnie spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy (badania *TEAMSTA-5*, *TEAMSTA-10*, *TEAMSTA Severe HTN* i *TEAMSTA Diabetes*). Przegląd ten uznano za przegląd o umiarkowanej jakości. Na podstawie informacji przedstawionych w opracowaniu *Neldam 2013* niemożliwe było przeprowadzenie wnioskowania dotyczącego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii badanej względem komparatora przyjętego w analizie. Niemniej jednak wyniki przeglądu potwierdzają wysoką skuteczność terapii TELM+AMLO, poprzez osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Zatem zaprezentowane opracowanie należy uznać za dodatkowe źródło podkreślające korzyści wynikające ze stosowania terapii TELM+AMLO w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Nadciśnienie tętnicze stanowi jednostkę chorobową o szerokim rozpowszechnieniu w ogólnej populacji zarówno w Polsce jak i na świecie. Na podstawie danych z badania *WOBASZ*, przeprowadzonego w latach 2003-2005 oraz 2013-2014 wynika, iż nadciśnienie tętnicze w populacji dorosłych w Polsce występuje u około 33% u kobiet i 42% u mężczyzn [20]. Wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi obserwuje się zwiększone ryzyko powikłań choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu oraz zgonu [28]. Co więcej w badaniu *The Strategies in Treatment of Hypertension Study* oszacowano, że co najmniej 75% chorych rozpoczynających terapię hipotensyjną będzie wymagało leczenia lekiem dwuskładnikowym w celu osiągnięcia

prawidłowej wartości ciśnienia tętniczego, ponieważ monoterapia okazuje się w ich przypadkach niewystarczająca do osiągnięcia prawidłowego ciśnienia tętniczego [11].

Powyższe informacje wskazują na wysoką potrzebę dostępności do odpowiedniego i skutecznego leczenia. Obecnie w celach terapeutycznych stosowane są leki z wielu grup: CCB, ARB, ACE-I, diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne oraz beta-adrenolityki. Są one podawane zarówno w monoterapii jak i w wielu możliwych kombinacjach. Należy mieć na uwadze, iż według wytycznych klinicznych, leczenie chorych z nadciśnieniem tętniczym powinno stanowić terapię zindywidualizowaną oraz ściśle dostosowywaną do chorego m.in ze względu na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby współistniejące [13, 27, 37]. Dlatego ważne jest umożliwienie dostępu chorego do wszelkich możliwych połączeń leków, tak aby mógł przyjmować terapie wykazujące u niego najwyższą możliwą skuteczność przy jak najlepszej jej tolerancji.

Ze względu na to, że w ramach niniejszej analizy populację docelową stanowią chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, za podstawowy komparator uznano telmisartan i amlodypinę podawane w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w formie terapii skojarzonej co lek złożony (są to leki należące do grup ARB oraz CCB). Obecnie w Polsce refundowane jest tylko jedno połączenie leków z tych grup, tj. preparat złożony zawierający losartan i amlodypinę, natomiast w grupie połączeń leków np. ACE-I+CCB finansowane są 4 takie połączenia (rampirył + felodypina, rampirył + amlodypina, peryndopryl + amlodypina oraz lizynopryl + amlodypina), co w pozwala na większą możliwość indywidualnego dobrania odpowiedniego zestawienia leków u chorych dobrze tolerujących te połączenie leków (ACE-I+CCB). Objęcie refundacją leku Teldipin® umożliwi zapewnienie szerszego dostępu do leków złożonych połączeń ARB+CCB.

Na uwagę zasługuje telmisartan, jako substancja uważana za najlepszą z grupy sartanów, charakteryzujący się bardzo korzystnym profilem farmakokinetycznym i dłuższym czasem działania. Ponadto, poza telmisartanem, żaden inny lek z tej grupy w dawkach

terapeutycznych nie posiada zdolności do aktywacji PPAR²⁴-gamma (izoforma uważana za regulator metabolizmu lipidów), czego efektem jest zwiększenie insulino-wrażliwości, nasilenie obwodowego zużycia glukozy, a także zmniejszenie postępu i rozwoju miażdżycy. Ponadto długo działające pochodne dihydropirydynowe, do których zaliczana jest amlodypina, wykazały skuteczność w redukcji śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z kolei sartany wywierają korzystny efekt w populacji chorych z przerostem lewej komory serca, niewydolnością nerek czy osób z cukrzycą (zwłaszcza długo działający telmisartan, zapewniający całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego). Skojarzone leczenie telmisartanem i amlodypiną zmniejsza albuminurię wśród osób z cukrzycą. Dane literaturowe wskazują również na prewencyjny wpływ sartanów na wystąpienie epizodu migotania przedsionków. Wydaje się zatem, że połączenie dwóch leków długo działających, jakimi są telmisartan i amlodypina, przy niewielkiej częstości występowania działań niepożądanych, może być korzystną opcją terapeutyczną także dla osób w podeszłym wieku [30].

Potrzeba finansowania większej liczby preparatów złożonych, w których w skład wchodzi kilka substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym stanowi problem szeroko poruszany na całym świecie. Światowa Organizacja Zdrowia kwestię leków złożonych uznała za jeden z priorytetów działań mających na celu zwiększenie efektywności obecnych schematów leczenia. Jest to jednoznacznie związane z obserwowanym i szeroko udokumentowanym problemem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*). Ocenia się, że 50-70% chorych nie przyjmuje swoich leków hipotensyjnych zgodnie z przepisaniem schematem terapeutycznym [41]. Kwestia nieprzestrzegania zaleceń wynika z konieczności stosowania wielu różnych leków przez chorych (tzw. wielolekowości), co jest zjawiskiem obserwowanym u chorych z nadciśnieniem tętniczym, ponieważ w tej grupie chorych często występuje inna jednostka chorobowa (np. cukrzyca), wymagająca podawania dodatkowych leków.

Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych stanowi najpoważniejszą przyczynę niezadowolających efektów leczenia nadciśnienia. Natomiast poprawa przestrzegania zaleceń lekarskich przekłada się na zwiększenie kontroli ciśnienia tętniczego we krwi [42]. Wyniki badań klinicznych oraz obserwacyjnych dostarczają dowodów potwierdzających korzyści

²⁴ang. *peroxisome proliferator-activated receptors* – receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów

wynikające z zastępowania pojedynczych preparatów lekami złożonymi, zawierającymi 2 lub więcej substancji czynnych. Połączenie dwóch lub więcej leków w jedną tabletkę ułatwia ich podawanie, jednocześnie zwiększając odsetek chorych przestrzegających zalecenia ich stosowania, o czym świadczą wyniki badań klinicznych. Na podstawie przytoczonych licznych danych literaturowych można wnioskować, iż obserwuje się, że zastosowanie preparatów złożonych z dwóch leków hipotensyjnych może poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych u chorych o około 20% (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 4) [9, 15, 18, 23, 36, 43].

Warto zwrócić uwagę na powyższy problem dotyczący przestrzegania zaleceń terapeutycznych w odniesieniu do wyników pochodzących z badań klinicznych włączonych do analizy. Na podstawie informacji przedstawionych w publikacjach stwierdzono, iż stopień przestrzegania zaleceń był wysoki oraz nie różnił się istotnie w poszczególnych badaniach. Dlatego też problem ten nie powinien wpływać na prezentowane wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.

Ponadto, warto dodać, iż lek Teldipin® stanowi odpowiednik dla centralnie zarejestrowanego przez EMA w 2010 roku leku Twynsta® [55]. W związku z tym, jest to lek o znanej i udowodnionej skuteczności oraz bezpieczeństwie, szeroko rozpowszechniony na świecie. Dlatego też jego stosowanie nie powinno prowadzić do pojawiania się nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania.

Powyższe informacje wskazują, iż pozytywna decyzja refundacyjna pozwoliłaby na poszerzenie możliwości terapeutycznych w populacji chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

Biorąc pod uwagę wszystkie aspekty omawiane w ramach niniejszej analizy, należy uznać za zasadne finansowanie telmisartanu i amlodypiny w postaci preparatu złożonego w leczeniu dorosłych chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 43.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	Teldipin OR Twynsta OR Onduarp	32	2	29 ^{^^}
#2	Telmisartan OR "Telmi-sartan" OR Telmisartanum OR Actelsar OR "Kinzal mono" OR Kinzalmono OR Micardis OR Polsart OR Predxal OR Pritor OR Pritoral OR Semintra OR Telma OR Telmabax OR Telmix OR Telmizek OR Tezeo OR Tolura OR Znacodar OR "BIBR 277" OR "BIBR-277" OR BIBR277 OR "BIBR 0277" OR "BIBR-0277" OR BIBR0277	46 391	892	3 572 ^{^^}
#3	Amlodipine OR Amlodipina OR Amlodipin OR Amdip OR Adipine OR Agen OR Aldan OR Alneto OR Amlaxopin OR Amloc OR Amlodipinum OR Amlodis OR Amlomyl OR Amlonor OR Amlopin OR Amlor OR Amlozek OR "Apo-Amlo" OR Astudal OR Cardilopin OR Damloc OR Finamlox OR Istin OR Levamlodipine OR Normodipine OR Norvasc OR Tenox OR Vilpin OR "UK 48340" OR "UK-48340" OR UK48340	6 590	2 998	8 785 ^{^^}
#4	#2 AND #3	197	239	410
#5	#1 OR #4	197	239 [^]	427
#6	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	13 265 383	n/d	13 841 160 ^{^^^}
#7	#5 AND #6	176	n/d	344

[^]198 publikacji odnalezione w bazie CENTRAL (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 41 (I etap)

^{^^}zastosowano także deskryptor tn

^{^^^}zastosowano także deskryptor pt

Data wyszukiwania: 05.02.2018 r.

8.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 44.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Teldipin OR Twynsta OR Onduarp	0
	Telmisartan AND amlodipine	10
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Telmisartan AND amlodipine AND hypertension	460
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Telmisartan AND amlodipine	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Telmisartan AND amlodipine	62
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Teldipin OR Twynsta OR Onduarp OR (telmisartan AND amlodipine)	90
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Teldipin OR Twynsta OR Onduarp OR (telmisartan AND amlodipine)	9
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Teldipin OR Twynsta OR Onduarp	0
	Telmisartan	0
	Amlodypina	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 05.02.2018 r.

8.3. Zakończone (nieopublikowane), planowane lub trwające badania kliniczne

Tabela 45

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla telmisartanu i amlodypiny (FDC vs FC) – badanie NCT03205137

The U.S. National Institutes of Health (Clinical Trials)	
Tytuł	Comparison of the Medication Adherence of Patients Treated With Telmisartan/Hydrochlorothiazide or Telmisartan/Amlodipine Fixed Dose Combination (FDC) Versus Double-pill Combination Therapy in Real-world Japanese Therapeutic Practice
Numer indyfikacyjny	NCT03205137
Status	Zakończone, nieopublikowane
Sponsor	Boehringer Ingelheim
Metodyka	Badanie obserwacyjne, retrospective, kohortowe
Cel	Ocena stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorych stosujących leczenie preparatem złożonym TELM+AMLO (FDC) względem terapii skojarzonej TELM+AMLO (FC) oraz ocena czynników wpływających na przestrzegania zaleceń w populacji dorosłych chorych na nadciśnienie tętnicze o pochodzeniu azjatyckim (Japonia). W badaniu oceniano również interwencję TELM+HYDRO.
Data rozpoczęcia	Lipiec 2017
Planowana data zakończenia	Styczeń 2018

Data ostatniego wyszukiwania: 05.02.2018 r.

Tabela 46

Zakończone (nieopublikowane) badanie kliniczne dla telmisartanu i amlodypiny (FDC) włączone do długookresowej oceny bezpieczeństwa – badanie NCT00618774

Badanie NCT00618774 (1235.16) [33, 34]	
Tytuł	An Open-label, Long-term Study of Telmisartan Plus Amlodipine Fixed-dose Combination
Numer indyfikacyjny	NCT00618774 (The U.S. National Institutes of Health) 1235.16 (Boehringer Ingelheim)
Status	Zakończone, nieopublikowane
Sponsor	Boehringer Ingelheim

Badanie NCT00618774 (1235.16) [33, 34]														
Metodyka	<p style="text-align: center;">Eksperymentalne, otwarte, III fazy, wieloośrodkowe (Japonia)</p> <p style="text-align: center;"><u>Okres obserwacji:</u> 56 tygodni (zgodnie z informacjami podanymi na stronie trials.boehringer-ingenelheim.com)^</p> <p style="text-align: center;"><u>Analiza statystyczna:</u> statystyka opisowa (ocena bezpieczeństwa)</p> <p style="text-align: center;"><u>Utrata chorych z badania:</u> tak, łącznie utracono 9 (3,5%) z 259 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 6 (2,8%) z 211 chorych z grupy TELM40+AMLO5 (5 chorych (2,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 1 chorego (0,5%) w wyniku wycofania z udziału w badaniu); ⊗ 3 (6,3%) z 48 chorych z grupy TELM80+AMLO5 z powodu zdarzeń niepożądanych. 													
Cel	Ocena długookresowej skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia preparatem złożonym TELM+AMLO (FDC) w populacji dorosłych chorych na nadciśnienie tętnicze o pochodzeniu azjatyckim (Japonia).													
Data rozpoczęcia	Luty 2008													
Data zakończenia	Październik 2009													
Populacja	<p style="text-align: center;"><u>Główne kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 20 r.ż.; ⊗ pierwotne nadciśnienie tętnicze; ⊗ leczenie ambulatoryjne; ⊗ ukończenie podwójnie zaślepionego etapu 1 z 2 badań klinicznych (o numerach identyfikacyjnych: 1235.13 oraz 1235.14), w ramach których oceniano chorych po niepowodzeniu monoterapii amlodypiną lub telmisartanem – bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; ⊗ określona przez badacza możliwość bezpiecznego przejścia na dawkę TELM20+AMLO5. <p style="text-align: center;"><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciśnienie skurczowe ≥ 180 mmHg lub rozkurczowe ≥ 110 mmHg u chorych po zakończeniu randomizowanego etapu badania klinicznego; ⊗ spełnianie któregośkolwiek kryterium wykluczenia zdefiniowanego w badaniach klinicznych, w których uczestniczyli chorzy przed włączeniem do oceny długookresowej. 													
DANE DEMOGRAFICZNE														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Parametr</th> <th style="width: 35%;">Grupa badana (TELM40+AMLO5)</th> <th style="width: 35%;">Grupa badana (TELM80+AMLO5)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td style="text-align: center;">211</td> <td style="text-align: center;">48</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td style="text-align: center;">161 (76,3)</td> <td style="text-align: center;">44 (91,7)</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td style="text-align: center;">56,8 (9)</td> <td style="text-align: center;">51,1 (8)</td> </tr> </tbody> </table>			Parametr	Grupa badana (TELM40+AMLO5)	Grupa badana (TELM80+AMLO5)	Liczba chorych	211	48	Mężczyźni, n (%)	161 (76,3)	44 (91,7)	Wiek, średnia (SD) [lata]	56,8 (9)	51,1 (8)
Parametr	Grupa badana (TELM40+AMLO5)	Grupa badana (TELM80+AMLO5)												
Liczba chorych	211	48												
Mężczyźni, n (%)	161 (76,3)	44 (91,7)												
Wiek, średnia (SD) [lata]	56,8 (9)	51,1 (8)												
Interwencja	<p>Interwencja badana: lek złożony, dwuskładnikowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ telmisartan p.o w dawce 40 mg + amlodypina p.o. w dawce 5 mg raz/dobę; ⊗ telmisartan p.o w dawce 80 mg + amlodypina p.o. w dawce 5 mg raz/dobę. 													
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena długookresowego bezpieczeństwa (działania niepożądane, zdarzenia niepożądane). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności; ⊗ punkty końcowe oceniane w krótszym okresie czasu niż 56 tygodni. 													

^całkowity okres obserwacji wynosił 56 tygodni wg informacji na stronie trials.boehringer-ingenelheim.com, natomiast na stronie rejestru badań klinicznych wyniki zaprezentowano dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie

8.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

8.4.1. TEAMSTA-5

TEAMSTA-5 (publikacja Neldam 2011 oraz EMA 2010 ²⁵) [50, 55]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z grupą kontrolną; Badanie składało się z 2 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap niezaślepienie: AMLO 5 mg (6 tygodni); ⊗ II etap podwójnie zaślepienie: TELM 40 mg + AMLO 5mg vs TELM 80 mg + AMLO 5 mg vs AMLO 5 mg vs AMLO 10 mg (8 tygodni); <p>Opis metody randomizacji: nie, podano jedynie informację, że po etapie przesiewowym (etap I), chorych przydzielono w stosunku 1:1:1:1 do grup TELM40+AMLO5, TELM80+AMLO5, AMLO5 i AMLO10;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie utracono 51 (4,6%) z 1097 zrandomizowanych chorych (1 chory z grupy TELM40+AMLO5 został zrandomizowany, ale nie otrzymał leczenia), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w grupie TELM40+AMLO5 utracono 4 (1,4%) z 277 chorych: 3 (1,1%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 1 (0,4%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia; ⊗ w grupie TELM80+AMLO5 utracono 11 (4,0%) z 277 chorych: 4 (1,4%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (1,1%) z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (0,7%) chorych utracono z powodu braku skuteczności leczenia, 1 (0,4%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, a 1 (0,4%) chorego utracono z innych przyczyn; ⊗ w grupie AMLO5 utracono 12 (4,5%) z 267 chorych: 6 (2,2%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (0,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,4%) chorego utracono z powodu naruszenia protokołu badania, 3 (1,1%) chorych z innych przyczyn; ⊗ w grupie AMLO10 utracono 24 (8,7%) z 276 chorych: 22 (8,0%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,4%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,4%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji; <p>Wyniki dla populacji ITT²⁵: nie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocenę skuteczności przeprowadzono u chorych, których poddano randomizacji oraz którym podano co najmniej 1 dawkę leku w II etapie badania – cała analizowana populacja (ang. <i>full analysis set</i>); w przypadku chorych, u których dostępne były wyniki pomiarów początkowych oraz co najmniej jeden wynik pomiaru po podaniu dawki leku (analiza danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF, ang. <i>last-observation-carried-forward</i>); ze względu na niewystarczające dane z analizy skuteczności wyłączone zostało 7 chorych w grupie TELM40+AMLO5, 6 chorych w grupie TELM80+AMLO5, 12 chorych w grupie AMLO5 oraz 15 chorych w grupie AMLO10; ⊗ ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku; <p>Skala Jadad: 3/5 (brak opisu metody randomizacji i opisu metody zaślepienia);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: grant edukacyjny przyznany przez Boehringer Ingelheim;</p> <p>Liczba ośrodków: 129 (Belgia, Kanada, Dania, Finlandia, Francja, Korea, Holandia, Norwegia, Filipiny, Republika Południowej Afryki, Tajwan);</p>

²⁵ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

TEAMSTA-5 (publikacja Neldam 2011 oraz EMA 2010[^]) [50, 55]

Okres obserwacji:

- ⊗ I etap przesiewowy: 6 tygodni (przed randomizacją);
- ⊗ II etap: 8 tygodni (etap właściwy badania);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy:

- ⊗ *superiority* dla porównania TELM80+AMLO5 vs AMLO5 oraz TELM40+AMLO5 vs AMLO5 w odniesieniu do pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych (analiza skuteczności) oraz dla zbiorczego porównania TELM80+AMLO5 vs AMLO10 oraz TELM40+AMLO5 vs AMLO10 w odniesieniu do częstotliwości występowania obrzęku;
- ⊗ *inferiority*²⁶ dla porównania TELM80+AMLO5 vs AMLO10 oraz TELM40+AMLO5 vs AMLO10 w odniesieniu do pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych (analiza skuteczności).

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 . r.ż.;
- ⊗ pierwotne nadciśnienie tętnicze;
- ⊗ ciśnienie rozkurczowe ≥ 95 mmHg u chorych otrzymujących leczenie hipotensyjne oraz ≥ 100 mmHg u chorych niestosujących takiego leczenia, mierzone w pozycji siedzącej;
- ⊗ niewystarczająca odpowiedź na leczenie amlodypiną przed randomizacją (definiowana jako ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mmHg po 6 tygodniach stosowania amlodypiny w dawce 5 mg w I etapie badania).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ rozpoznane lub podejrzewane wtórne nadciśnienie tętnicze;
- ⊗ średnie ciśnienie skurczowe ≥ 200 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 120 mmHg mierzone w pozycji siedzącej w ramach pomiarów przesiewowych lub na początku I etapu badania lub średnie ciśnienie skurczowe ≥ 180 mmHg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe ≥ 120 mmHg mierzone w pozycji siedzącej po zakończeniu I etapu badania);
- ⊗ objawowa zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA);
- ⊗ istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby (np. cholestaza, niedrożność dróg żółciowych, niewydolność wątroby);
- ⊗ ciężkie uszkodzenie nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $>3,0$ mg/dl lub >265 $\mu\text{mol/l}$, klirens kreatyniny <30 ml/min lub występowanie markerów klinicznych wskazujących na poważne uszkodzenie nerek);
- ⊗ jakakolwiek inna choroba, która uniemożliwiłaby bezpieczny udział w badaniu;
- ⊗ ciąża, karmienie piersią, kobiety w wieku przedmenopauzalnym lub kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji;
- ⊗ występowanie objawów obrzęku naczynioruchowego podczas wcześniejszego leczenia ACE-I lub ARB;
- ⊗ uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ nieprzestrzeganie zalecanego dawkowania leku w ramach I etapu badania ($<80\%$ lub $>120\%$ względem zaleceń).

DANE DEMOGRAFICZNE

Parametr	Grupa badana (TELM40+AMLO5)	Grupa badana (TELM80+AMLO5)
Liczba chorych	277	277
Mężczyźni, n (%)	160 (57,8)	183 (66,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]	53,9 (11,0)	54,5 (10,2)
Rasa, n (%)	Kaukaska	213 (76,9)
		216 (78,0)

²⁶w publikacji użyto sformułowania *inferiority*, niemniej jednak nie podano dodatkowych informacji, na podstawie których możliwe było szczegółowe określenie metodyki przeprowadzonej analizy

TEAMSTA-5 (publikacja Neldam 2011 oraz EMA 2010[^]) [50, 55]				
	Azjatycka	60 (21,7)	56 (20,2)	
	Czarna	3 (1,1)	4 (1,4)	
	Inna	1 (0,4)	1 (0,4)	
Wskaźnik masy ciała (BMI, ang. <i>body mass index</i>) średnia (SD) [kg/m ²]		29,4 (5,5)	29,6 (5,5)	
Palenie tytoniu, n (%)	Obecnie	40 (14,4)	39 (14,1)	
	W przeszłości	65 (23,5)	58 (20,9)	
	Nigdy	172 (62,1)	180 (65,0)	
Czas trwania choroby, n (%)	<1 rok	89 (32,1)	73 (26,4)	
	1-5 lat	97 (35,0)	89 (32,1)	
	6-10 lat	42 (15,2)	57 (20,6)	
	>10 lat	49 (17,7)	58 (20,9)	
Ciśnienie krwi (przed rozpoczęciem etapu I), średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	158,2 (14,2)	156,9 (13,6)	
	Rozkurczowe	101,6 (5,3)	101,3 (5,2)	
Ciśnienie krwi (po zakończeniu etapu I) średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	150,0 (12,5)	148,6 (11,7)	
	Rozkurczowe	96,4 (4,9)	96,5 (5,0)	
Występowanie cukrzycy, n (%)		32 (11,6)	18 (6,5)	
Parametr		Grupa kontrolna (AMLO5)	Grupa kontrolna (AMLO10)	Populacja ogólna
Liczba chorych		267	276	1097
Mężczyźni, n (%)		163 (61,0)	176 (63,8)	682 (62,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]		54,0 (10,6)	54,3 (10,6)	54,2 (10,6)
Rasa, n (%)	Kaukaska	207 (77,5)	213 (77,2)	849 (77,4)
	Azjatycka	56 (21,0)	55 (19,9)	227 (20,7)
	Czarna	4 (1,5)	6 (2,2)	17 (1,5)
	Inna	0 (0,0)	2 (0,7)	4 (0,4)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		29,9 (5,2)	28,6 (5,0)	29,2 (5,3)
Palenie tytoniu, n (%)	Obecnie	48 (18,0)	40 (14,5)	167 (15,2)
	W przeszłości	57 (21,3)	61 (22,1)	241 (22,0)
	Nigdy	162 (60,7)	175 (63,4)	689 (62,8)
Czas trwania choroby, n (%)	<1 rok	69 (25,8)	80 (29,0)	311 (28,4)
	1-5 lat	100 (37,5)	88 (31,9)	374 (34,1)
	6-10 lat	53 (19,9)	52 (18,8)	204 (18,6)
	>10 lat	45 (16,9)	56 (20,3)	208 (19,0)

TEAMSTA-5 (publikacja Neldam 2011 oraz EMA 2010[^]) [50, 55]				
Ciśnienie krwi (przed rozpoczęciem etapu I), średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	159,9 (14,5)	158,8 (13,9)	158,4 (14,1)*
	Rozkurczowe	101,8 (5,4)	101,8 (5,1)	101,6 (5,2)*
Ciśnienie krwi (po zakończeniu etapu I) średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	150,5 (13,4)	149,3 (12,0)	149,6 (12,4)
	Rozkurczowe	96,4 (5,3)	96,5 (4,7)	96,6 (5,0)
Występowanie cukrzycy, n (%)		24 (9,0)	24 (8,7)	98 (8,9)
INTERWENCJA				
<p>I etap przesiewowy badania: wszyscy chorzy otrzymywali amlodypinę p.o. w dawce 5 mg, raz/dobę przez 6 tygodni;</p> <p>II etap badania: lek był przyjmowany każdego dnia rano między godziną 8 a 10, przez 8 tygodni; jeżeli chory pominął dawkę leku zalecano przyjęcie kolejnej dawki bez zmian;</p> <p>Interwencja badana: lek złożony, dwuskładnikowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ telmisartan p.o. w dawce 40 mg + amlodypina p.o. w dawce 5 mg raz/dobę; ⊗ telmisartan p.o. w dawce 80 mg + amlodypina p.o. w dawce 5 mg raz/dobę; <p>Interwencja kontrolna: monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ amlodypina p.o. w dawce 5 mg raz/dobę; ⊗ amlodypina p.o. w dawce 10 mg raz/dobę; <p>Leczenie dodatkowe: niedozwolone było stosowanie innych leków obniżających ciśnienie krwi.</p> <p><u>Przestrzeżenie zaleconego dawkowania leku w ramach badania było wysokie i u 1 048 chorych (98,7%) mieściło się w granicach 80-120%.</u></p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg); uzyskanie kontroli skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg); uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg); redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥15 mmHg); redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg); ⊗ zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych; ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa (działania niepożądane, zdarzenia niepożądane). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dane skumulowane – wyniki dla wszystkich chorych ogółem, otrzymujących TELM i AMLO w różnych dawkach. 				

[^]wykorzystano również wyniki dla niektórych punktów końcowych opublikowane w raporcie EMA z 2010 roku dla leku Twynsta®

*N=1093

8.4.2. TEAMSTA-10

TEAMSTA-10 (publikacja Neldam 2011a oraz EMA 2010 [^]) [48, 55]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z grupą kontrolną; Badanie składało się z 2 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap niezaślepieny: AMLO 5 mg (2 tygodnie), a następnie AMLO 10 mg (6 tygodni); ⊗ II etap podwójnie zaślepieny: TELM 40 mg + ALMO 10 mg vs TELM mg 80 + AMLO 10 mg vs AMLO 10 mg (8 tygodni); <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizację prowadzono z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej; po etapie przesiewowym (etap I) chorych przydzielono w stosunku 1:1:1 do grup TELM40+AMLO10, TELM80+AMLO10 i AMLO10;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie utracono 42 (4,4%) z 947 zrandomizowanych chorych (2 chorych z grupy TELM80+AMLO10 zostało zrandomizowanych, ale nie otrzymało leczenia), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w grupie TELM40+AMLO10 utracono 18 (5,7%) z 315 chorych: 10 (3,2%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (1,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,0%) z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (0,6%) chorych utracono z innych przyczyn; ⊗ w grupie TELM80+AMLO10 utracono 10 (3,2%) z 317 chorych: 5 (1,6%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (0,6%) z powodu naruszenie protokołu badania oraz po jednym (0,3%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, z powodu utraty z okresu obserwacji i z innych przyczyn; ⊗ w grupie AMLO10 utracono 14 (4,4%) z 315 chorych: 8 (2,5%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (1,0%) chorych z powodu naruszenie protokołu badania, 2 (0,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,3%) chorego z innych przyczyn; <p>Wyniki dla populacji ITT: nie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocenę skuteczności przeprowadzono u chorych, których poddano randomizacji oraz którym podano co najmniej 1 dawkę leku w II etapie badania – cała analizowana populacja (ang. <i>full analysis set</i>); w przypadku chorych, u których dostępne były wyniki pomiarów początkowych oraz co najmniej jeden wynik pomiaru po podaniu dawki leku (analiza danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF); ze względu na niewystarczające dane z analizy skuteczności wyłączonych zostało 9 chorych w grupie TELM40+AMLO10, 7 chorych w grupie TELM80+AMLO10, 10 chorych w grupie AMLO10; ⊗ ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku; <p>Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Boehringer Ingelheim;</p> <p>Liczba ośrodków: 97 (14 państw: Australia, Austria, Bułgaria, Czechy, Irlandia, Włochy, Nowa Zelandia, Rosja, Słowacja, Hiszpania, Szwajcaria, Turcja, Ukraina, Wielka Brytania);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap przesiewowy: 8 tygodni (przed randomizacją); ⊗ II etap: 8 tygodni (etap właściwy badania); <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <i>superiority</i> dla porównania TELM80+AMLO10 vs AMLO10 oraz TELM40+AMLO10 vs AMLO10 w odniesieniu do pierwszorzędkowych punktów końcowych (analiza skuteczności); ⊗ eksploracyjna analiza danych dla drugorzędowych punktów końcowych (analiza skuteczności).
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18. r.ż.;

TEAMSTA-10 (publikacja Neldam 2011a oraz EMA 2010[^]) [48, 55]

- ⊗ pierwotne nadciśnienie tętnicze;
- ⊗ ciśnienie rozkurczowe ≥ 95 mmHg u chorych otrzymujących leczenie hipotensyjne oraz ≥ 100 mmHg u chorych niestosujących takiego leczenia, mierzone w pozycji siedzącej;
- ⊗ niewystarczająca odpowiedź na leczenie amlodypiną przed randomizacją (określona jako ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mmHg po 8 tygodniach stosowania amlodypiny w I etapie badania).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ rozpoznane lub podejrzewane wtórne nadciśnienie tętnicze;
- ⊗ średnie ciśnienie skurczowe ≥ 200 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 120 mmHg mierzone w pozycji siedzącej w ramach pomiarów przesiewowych lub na początku I etapu badania lub średnie ciśnienie skurczowe ≥ 180 mmHg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe ≥ 120 mmHg mierzone w pozycji siedzącej po zakończeniu I etapu badania);
- ⊗ objawowa zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA);
- ⊗ istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby (np. cholestaza, niedrożność dróg żółciowych, niewydolność wątroby);
- ⊗ ciężkie uszkodzenie nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $>3,0$ mg/dl lub >265 $\mu\text{mol/l}$, klirens kreatyniny <30 ml/min lub występowanie markerów klinicznych wskazujących na poważne uszkodzenie nerek);
- ⊗ jakakolwiek inna choroba, która uniemożliwiłaby bezpieczny udział w badaniu;
- ⊗ ciąża, karmienie piersią, kobiety w wieku przedmenopauzalnym lub kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji;
- ⊗ występowanie objawów obrzęku naczynioruchowego podczas wcześniejszego leczenia ACE-I lub ARB;
- ⊗ uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ nieprzestrzeganie zalecanego dawkowania leku w ramach I etapu badania ($<80\%$ lub $>120\%$ względem zaleceń).

DANE DEMOGRAFICZNE

Parametr		Grupa badana (TELM40+AMLO10)	Grupa badana (TELM80+AMLO10)
Liczba chorych		315	317
Mężczyźni, n (%)		170 (54,0)	171 (53,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		57,6 (9,4)	55,5 (9,8)
Rasa, n (%)	Kaukaska	313 (99,4)	313 (98,7)
	Inna lub b/d	2 (0,6)	4 (1,3)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		29,6 (4,4)	30,6 (4,9)
Palenie tytoniu, n (%)	Obecnie	48 (15,2)	62 (19,6)
	W przeszłości	43 (13,7)	56 (17,7)
	Nigdy	224 (71,1)	199 (62,8)
Czas trwania choroby, n (%)	<1 rok	49 (15,6)	43 (13,6)
	1-5 lat	97 (30,8)	99 (31,2)
	6-10 lat	73 (23,2)	83 (26,2)
	>10 lat	96 (30,5)	92 (29,0)
Ciśnienie krwi (przed rozpoczęciem etapu I), średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	160,1 (12,7)	160,4 (12,9)
	Rozkurczowe	101,6 (5,2)	101,5 (5,2)
Ciśnienie krwi (po zakończeniu etapu I) średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	148,2 (9,5)	147,6 (9,6)
	Rozkurczowe	95,5 (4,0)	95,6 (4,1)

TEAMSTA-10 (publikacja Neldam 2011a oraz EMA 2010 [^]) [48, 55]			
Występowanie cukrzycy, n (%)		36 (11,4)	47 (14,8)
Parametr	Grupa kontrolna (AMLO10)	Populacja ogólna	
Liczba chorych	315	947	
Mężczyźni, n (%)	187 (59,4)	528 (55,8)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	56,4 (10,4)	56,5 (9,9)	
Rasa, n (%)	Kaukaska	315 (100,0)	941 (99,4)
	Inna lub b/d	0 (0,0)	2 (0,2)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		30,2 (4,4)	30,2 (4,6)
Palenie tytoniu, n (%)	Obecnie	51 (16,2)	161 (17,0)
	W przeszłości	51 (16,2)	150 (15,8)
	Nigdy	213 (67,6)	636 (67,2)
Czas trwania choroby, n (%)	<1 rok	33 (10,5)	125 (13,2)
	1-5 lat	98 (31,1)	294 (31,0)
	6-10 lat	98 (31,1)	254 (26,8)
	>10 lat	86 (27,3)	274 (28,9)
Ciśnienie krwi (przed rozpoczęciem etapu I) średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	158,6 (11,6)	159,6 (12,3)
	Rozkurczowe	101,2 (5,0)	101,4 (5,1)
Ciśnienie krwi (po zakończeniu etapu I) średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	146,9 (10,3)	147,6 (9,8)
	Rozkurczowe	95,6 (4,0)	95,6 (4,0)
Występowanie cukrzycy, n (%)		37 (11,7)	120 (12,7)
INTERWENCJA			
<p>I etap przesiewowy badania: wszyscy chorzy otrzymywali amlodypinę p.o. w dawce 5 mg raz/dobę przez 2 tygodnie, a następnie w dawce 10 mg raz/dobę przez kolejne 6 tygodni;</p> <p>II etap badania: lek był przyjmowany każdego dnia rano między godziną 8 a 10 przez 8 tygodni; jeżeli chory pominął dawkę leku zalecano przyjęcie kolejnej dawki bez zmian;</p> <p>Interwencja badana: lek złożony, dwuskładnikowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ telmisartan p.o w dawce 40 mg + amlodypina p.o. w dawce 10 mg raz/dobę; ⊗ telmisartan p.o w dawce 80 mg + amlodypina p.o. w dawce 10 mg raz/dobę; <p>Interwencja kontrolna: monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ amlodypina p.o. w dawce 10 mg raz/dobę; <p>Leczenie dodatkowe: niedozwolone było stosowanie innych leków obniżających ciśnienie krwi.</p> <p><u>Przestrzeżenie zaleconego dawkowania leku w ramach badania było wysokie i wynosiło 99,0% – u 940 chorych mieściło się w granicach 80-120% w czasie ostatnich 4 tygodni trwania badania.</u></p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg); uzyskanie kontroli skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg); uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg); redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥15 mmHg); redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg); 			

TEAMSTA-10 (publikacja Neldam 2011a oraz EMA 2010[^]) [48, 55]

- ⊗ zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych;
- ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa (działania niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.

[^]wykorzystano również wyniki dla niektórych punktów końcowych opublikowane w raporcie EMA z 2010 roku dla leku Twynsta®

8.4.3. TEAMSTA Severe HTN

TEAMSTA Severe HTN (publikacja <i>Neutel 2012</i>) [51]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z trzema grupami równoległymi: AMLO10, TELM80, TELM80/AMLO10; Badanie składało się z 2 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap pojedynczo zaślepienie placebo (2 tygodnie); ⊗ II etap podwójnie zaślepienie (etap właściwy badania): TELM 80 mg + AMLO 10 mg vs TELM 80 mg vs AMLO 10 mg (8 tygodni); <p>Opis metody randomizacji: nie, po etapie przesiewowym (etap I), chorych zrandomizowano w stosunku (2:1:1) do 1 z 3 grup: AMLO10, TELM80, TELM80+AMLO10;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak danych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie utracono 60 (7,0%) z 858 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w grupie TELM80+AMLO10 – utracono 20 (4,8%) z 421 chorych: 9 (2,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,0%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 (0,5%) z powodu utraty z obserwacji 5 (1,2%) z innych powodów nieokreślonych w badaniu; ⊗ w grupie TELM80 – utracono 22 (10,1%) z 217 chorych: 8 (3,7%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 6 (2,8%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,8%) utracono z powodu braku skuteczności leczenia, 1 (0,5%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia oraz 3 (1,4%) z innych powodów nieokreślonych w badaniu; ⊗ w grupie AMLO10 – utracono 18 (8,2%) z 220 chorych: 7 (3,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 6 (2,7%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 3 (1,4%) utracono z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (0,5%) chorym utracono z powodu utraty z okresu obserwacji i z innych powodów nieokreślonych w badaniu; <p>Wyniki dla populacji ITT: nie,</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocenę skuteczności przeprowadzono u chorych, których poddano randomizacji oraz którym podano co najmniej 1 dawkę zaślepienie leku, dla których dostępne były wyniki pomiarów początkowych oraz co najmniej jeden wynik pomiaru w fazie podwójnie zaślepienie badania; ⊗ ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku po randomizacji; <p>Skala Jadad: 3/5 (brak opisu randomizacji, brak opisu zaślepienia); Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Sponsor: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Germany; Liczba ośrodków: 114 (Bułgaria, Czechy, Francja, Węgry, Rumunia, Rosja, Słowacja, Płd. Korea, Hiszpania, Ukraina, Stany Zjednoczone); Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap przesiewowy: 2 tygodnie (przed randomizacją); ⊗ II etap: 8 tygodni (etap właściwy badania); <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.; ⊗ średnie ciśnienie skurczowe ≥ 180 mmHg i rozkurczowe ≥ 95 mmHg mierzone w pozycji siedzącej; ⊗ możliwość przerwania dotychczasowej terapii nadciśnienia tętniczego bez stwierdzenia nieakceptowalnego ryzyka (według decyzji badacza). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoznane lub podejrzewane wtórne nadciśnienie tętnicze; ⊗ średnie ciśnienie skurczowe ≥ 200 mmHg i/lub rozkurczowe ≥ 120 mmHg; ⊗ objawowa zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA); ⊗ klinicznie istotna arytmia serca (np. częstoskurcz komór, migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków);

TEAMSTA Severe HTN (publikacja Neutel 2012) [51]

- ⊗ klinicznie istotne zaburzeniami wątroby (np. cholestaza, niedrożność dróg żółciowych, niewydolność wątroby);
- ⊗ ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >3,0 mg/dl lub >265 μmol/l, klirens kreatyniny <30ml/min lub występowanie markerów wskazujących na niewydolność nerek o ciężkim nasileniu);
- ⊗ niekontrolowana lub niestabilizowana cukrzyca (hemoglobina A1c ≥10% przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania);
- ⊗ jakiegokolwiek inne uwarunkowania uniemożliwiające bezpieczny udział w badaniu (tzn. ciąża, karmienie piersią, okres przedmenopauzalny lub kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji);
- ⊗ objawy obrzęku naczynioruchowego w przeszłości powstałe w trakcie leczenia inhibitorami ACE-I lub ARB,
- ⊗ chorzy z przeciwwskazaniami do rozpoczęcia etapu placebo (udar w czasie ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, zawał serca, operacje kardiologiczne, przezskórna angioplastyka wieńcowa, niestabilna dławica piersiowa, wszczepienie bypassów tętnicy wieńcowej w czasie ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania);
- ⊗ uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ zarejestrowany brak stosowania lub brak możliwości zastosowania przepisanych leków .

DANE DEMOGRAFICZNE

Parametr		Grupa badana (TELM80+AMLO10)	Grupa kontrolna (TELM80)	Grupa kontrolna (AMLO10)
Liczba chorych		421	217	220
Mężczyźni, n (%)		219 (52,0)	108 (49,8)	118 (53,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]		58,0 (10,4)	58,1 (10,2)	58,6 (10,5)
Wiek ≥65 lat, n (%)		112 (26,6)	59 (27,2)	64 (29,1)
Ciśnienie krwi (po zakończeniu etapu I), średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	185,4 (4,6)	185,6 (4,5)	185,2 (4,5)
	Rozkurczowe	103,2 (6,3)	103,4 (6,8)	103,5 (6,2)
Rasa, n (%)	Biała	362 (86,0)	186 (85,7)	190 (86,4)
	Czarna	34 (8,1)	15 (6,9)	15 (6,8)
	Azjatycka	20 (4,8)	14 (6,5)	14 (6,4)
	Inna	5 (1,2)	2 (0,9)	1 (0,5)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		30,6 (5,9)	30,2 (5,2)	30,7 (6,3)
Wskaźnik BMI, n (%)	≥25 i <30 kg/m ²	160 (38,0)	79 (36,4)	82 (37,3)
	≥30 kg/m ²	198 (47,0)	107 (49,3)	103 (46,8)
Palenie tytoniu obecnie, n (%)		79 (18,8)	42 (19,4)	38 (17,3)
Czas trwania choroby, n (%)	<1 rok	38 (9,0)	25 (11,5)	20 (9,1)
	1-5 lat	124 (29,5)	64 (29,5)	72 (32,7)
	6-10 lat	103 (24,5)	61 (28,1)	54 (24,5)
	>10 lat	156 (37,1)	67 (30,9)	74 (33,6)
Liczba wcześniej stosowanych leków hipotensyjnych, n (%)	0	49 (11,6)	37 (17,1)	26 (11,8)
	1	133 (31,6)	67 (30,9)	78 (35,5)
	2	136 (32,3)	59 (27,2)	71 (32,3)
	≥3	103 (24,5)	54 (24,9)	45 (20,5)

TEAMSTA Severe HTN (publikacja Neutel 2012) [51]			
Współwystępowanie cukrzycy typu 2, n (%)	72 (17,1)	34 (15,7)	23 (10,5)
INTERWENCJA			
<p>Etap I przesiewowy badania: wszyscy chorzy otrzymywali placebo.</p> <p>Etap II badania: leki podawano raz/dobę, rano mniej więcej o tej samej godzinie przez cały okres trwania badania.</p> <p>Interwencja badana: lek złożony, dwuskładnikowy: telmisartan w dawce 80 mg przez 8 tygodni + amlodypina w dawce 5 mg (przez pierwsze 2 tygodnie), a następnie w dawce 10 mg.</p> <p>Interwencja kontrolna (TELM80): telmisartan w dawce 80 mg przez 8 tygodni.</p> <p>Interwencja kontrolna (AMLO10): amlodypina w dawce 5 mg przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie w dawce 10 mg przez 6 tygodni.</p> <p>Stosowanie równoległe innych leków o działaniu hipotensyjnym lub leków oddziałujących na ciśnienie tętnicze krwi w jakikolwiek inny sposób było zakazane.</p> <p><u>Przestrzeżenie zaleconego dawkowania leku w ramach badania było wynosiło 97,3% – u 835 chorych mieściło się w granicach 80-120% przez cały okres trwania badania.</u></p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg); uzyskanie kontroli skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg); uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg); redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥ 15 mmHg); redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥ 10 mmHg); ⊗ zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych; ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa (zgony, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe oceniane w podgrupach, np. w zależności od wieku lub wskaźnika BMI; ⊗ punkty końcowe oceniane w niepełnym okresie obserwacji, np. po 2, 4 lub 6 tygodniach. 			

8.4.4. TEAMSTA Diabetes

TEAMSTA Diabetes (publikacja Sharma 2012) [52]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z grupą kontrolną; Badanie składało się z 2 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap pojedynczo zaślepiiony: placebo (14-21 dni), poprzedzony fazą badań przesiewowych; ⊗ II etap podwójnie zaślepiiony: TELM 80 mg + AMLO 10 mg vs AMLO 10 mg (8 tygodni); <p>Opis metody randomizacji: nie, podano jedynie informację, że po I etapie badania chorych przydzielono w stosunku 1:1 do grup TELM80+AMLO10 lub AMLO10;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie, podano jedynie informację, że każdy chory przyjmował badany lek w postaci 2 kapsułek i 2 tabletek;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie utracono 55 (7,8%) z 706 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w grupie TELM80+AMLO10 utracono 20 (2,8%) z 352 chorych: 11 (1,6%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (0,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu z przyczyn niezwiązanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, 3 (0,4%) z powodu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych w odniesieniu do przyjmowania leków oraz 2 (0,3%) chorych z innych przyczyn; ⊗ w grupie AMLO10 utracono 35 (5,0%) z 354 chorych: 20 (2,8%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (0,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu z przyczyn niezwiązanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, 3 (0,4%) z powodu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych w odniesieniu do przyjmowania leków, 1 (0,1%) chorego utracono z powodu braku skuteczności leczenia, 1 (0,1%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 6 (0,8%) chorych z innych przyczyn; <p>Wyniki dla populacji ITT: nie., podano informację, że ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, których poddano randomizacji oraz którym podano co najmniej 1 dawkę leku w II etapie badania – badana populacja (ang. <i>treated set</i>);</p> <p>Skala Jadad: 3/5 (brak opisu metody randomizacji i opisu metody zaślepienia);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Boehringer Ingelheim International GmbH;</p> <p>Liczba ośrodków: 64 (Argentyna, Korea, Meksyk, Holandia, Słowacja, Republika Południowej Afryki, Hiszpania, Szwecja, Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap badania: 14-21 dni (przed randomizacją); ⊗ II etap badania: 8 tygodni (etap właściwy badania); <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18. r.ż.; ⊗ rozpoznanie cukrzycy typu 2; ⊗ pierwotne nadciśnienie tętnicze I lub II stopnia; ⊗ średnie ciśnienie skurczowe > 150 mmHg, mierzone w pozycji siedzącej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ cukrzyca typu I; ⊗ niekontrolowana lub nieustabilizowana cukrzyca ($HbA_{1c} > 10\%$) przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania); ⊗ zaburzenia wątroby lub nerek; ⊗ objawowa zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA); ⊗ klinicznie istotne arytmie (określone przez badacza); ⊗ ciężka choroba wieńcowa;

TEAMSTA Diabetes (publikacja Sharma 2012) [52]

- ⊗ jakakolwiek inna choroba, która uniemożliwiłaby bezpieczny udział w badaniu;
- ⊗ praca zmianowa;
- ⊗ ciąża, karmienie piersią, kobiety w wieku przedmenopauzalnym lub kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji;
- ⊗ przeciwwskazania do rozpoczęcia etapu placebo;
- ⊗ leczenie jakimkolwiek lekiem będącym w fazie badań w ciągu miesiąca od podpisania świadomej zgody na udział w badaniu;
- ⊗ objawy obrzęku naczynioruchowego w przeszłości powstałe w trakcie leczenia ACE-I lub ARB;
- ⊗ uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w czasie 6 miesięcy przed podpisaniem świadomej zgody na udział w badaniu;
- ⊗ nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego leku;
- ⊗ nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych w odniesieniu do przyjmowania leków w przeszłości lub brak możliwości zastosowania przepisanych leków lub procedur określonych w protokole badania;
- ⊗ jakiegokolwiek inne uwarunkowania uniemożliwiające, zdaniem badacza, bezpieczny udział w badaniu oraz bezpieczne stosowanie telmisartanu i amlodypiny.

DANE DEMOGRAFICZNE

Parametr	Grupa badana (TELM80+AMLO10)	Grupa kontrolna (AMLO10)	Ogółem
Liczba chorych	352	354	706
Mężczyźni, n (%)	180 (51,1)	185 (52,3)	365 (51,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	60,5 (10,4)	60,5 (9,7)	60,5 (10,1)
Wiek, n (%)	<65 lat	214 (60,8)	449 (63,6)
	≥65 lat	138 (39,2)	257 (36,4)
Rasa, n (%)	Czarna	43 (12,2)	84 (11,9)
	Inna	309 (87,8)	622 (88,1)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	32,1 (6,0)	31,8 (6,1)	32,0 (6,1)
Wskaźnik BMI, n (%)	<25	32 (9,1)	63 (8,9)
	25 <30	114 (32,4)	237 (33,6)
	≥30	206 (58,5)	406 (57,5)
Palenie tytoniu, n (%)	Obecnie	40 (11,4)	83 (11,8)
	W przeszłości	91 (25,9)	180 (25,5)
	Nigdy	221 (62,8)	443 (62,7)
Czas trwania nadciśnienia, średnia (SD) [lata]	8,8 (7,8)	8,9 (8,1)	8,8 (7,9)
Wcześniejsza terapia lekami obniżającymi ciśnienie, n (%)	0	21 (6,0)	44 (6,2)
	1	123 (34,9)	242 (34,3)
	2*	131 (37,2)	263 (37,3)
	3*	58 (16,5)	123 (17,4)
	≥4*	19 (5,4)	34 (4,8)
Czas trwania cukrzycy, n (%)	<1 rok	48 (13,6)	93 (13,2)
	1-5 lat	163 (46,3)	323 (45,8)
	6-10 lat	75 (21,3)	162 (22,9)
	>10 lat	66 (18,8)	128 (18,1)

TEAMSTA Diabetes (publikacja Sharma 2012) [52]				
Ciśnienie krwi w momencie rozpoczęcia badania, średnia (SD) [mmHg]**	Skurczowe	160,7 (7,8)	160,8 (7,9)	160,8 (7,8)
	Rozkurczowe	90,5 (8,3)	91,4 (7,8)	91,0 (8,0)
INTERWENCJA				
<p>I etap badania: wszyscy chorzy otrzymywali placebo p.o. raz/dobę przez 14-21 dni;</p> <p>II etap badania: lek był przyjmowany każdego dnia rano między godziną 8.00 a 10.00, przez 8 tygodni; jeżeli chory pominął dawkę leku zalecano przyjęcie kolejnej dawki bez zmian;</p> <p>Interwencja badana: lek złożony, dwuskładnikowy: telmisartan p.o. w dawce 80 mg + amlodypina p.o. w dawce 5 mg raz/dobę przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie telmisartan p.o. w dawce 80 mg + amlodypina p.o. w dawce 10 mg raz/dobę przez kolejne 6 tygodni;</p> <p>Interwencja kontrolna: amlodypina p.o. w dawce 5 mg przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie amlodypina p.o. w dawce 10 mg przez kolejne 6 tygodni;</p> <p>Leczenie dodatkowe: niedozwolone było stosowanie innych leków wpływających na ciśnienie krwi.</p> <p><u>Przestrzeżenie zaleconego dawkowania leku w ramach badania było wysokie i wynosiło 98,1% (nie było znaczących różnic między grupą stosującą interwencję badaną i interwencję kontrolną.</u></p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg oraz <130/80 mmHg); uzyskanie kontroli skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg oraz <130 mmHg); redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg oraz <130 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg); redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<80 mmHg lub redukcja o ≥10 mmHg); ⊗ zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych; ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa (zgony, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe przedstawione w podziale na podgrupy, np. w zależności od masy ciała lub wyjściowego ciśnienia tętniczego krwi; ⊗ 24-godzinna zmiana ciśnienia tętniczego krwi; ⊗ punkty końcowe oceniane w niepełnym okresie obserwacji, np. po 2 lub 4 tygodniach; ⊗ punkty końcowe dotyczące pomiaru wskaźnika stężenia kreatyniny w moczu. 				

*w przypadku produktów złożonych każda substancja czynna została oszacowana odrębnie

**TELM+AMLO: n=344; AMLO: n=345; populacja ogółem: N=689

8.4.5. TEAMSTA-5 follow-up

TEAMSTA-5 follow-up (publikacja Neldam 2012) [49]	
METODYKA	
<p>Badanie przedłużone, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe; Opis przydziału chorych do grupy: tak, w badaniu uczestniczyli chorzy, którzy ukończyli badanie TEAMSTA-5; Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono żadnego chorego; Wyniki dla populacji ITT: nie, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, którym podano co najmniej 1 dawkę leku – cała analizowana populacja (ang. <i>full analysis set</i>); w przypadku chorych, u których dostępny był co najmniej jeden wynik pomiaru po podaniu dawki leku (analiza danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF)); Skala NICE: 8/8; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: Boehringer Ingelheim; Liczba ośrodków: 120 (Belgia, Dania, Finlandia, Francja, Holandia, Norwegia, Szwecja, Korea, Filipiny, Tajwan, Kanada, Republika Południowej Afryki); Okres obserwacji: 34 tygodnie; Analiza statystyczna: statystyka opisowa.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18. r.ż.; ⊗ pierwotne nadciśnienie tętnicze występujące przed randomizacją do badania TEAMSTA-5; ⊗ średnie ciśnienie rozkurczowe ≥ 95 mmHg u chorych otrzymujących leczenie hipotensyjne oraz ≥ 100 mmHg u chorych niestosujących takiego leczenia, mierzone w pozycji siedzącej; ⊗ włączenie do badania przedłużonego w ciągu 14 dni od zakończenia badania TEAMSTA-5. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ średnie ciśnienie skurczowe ≥ 180 mmHg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe ≥ 120 mmHg mierzone w pozycji siedzącej; ⊗ nieprzestrzeganie zalecanego dawkowania leku w ramach badania TEAMSTA-5 ($< 80\%$ lub $> 120\%$ względem zaleceń). ⊗ wystąpienie podczas badania TEAMSTA-5 jakiegokolwiek choroby, która mogłaby ulec pogorszeniu wskutek dalszej terapii badanym lekiem; ⊗ ciąża, karmienie piersią, kobiety w wieku przedmenopauzalnym lub kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji; ⊗ istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby; ⊗ ciężkie uszkodzenie nerek; ⊗ zastoinowa niewydolność serca; ⊗ kardiomiopatia przerostowa; ⊗ zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej; ⊗ nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego produktu leczniczego. 	
DANE DEMOGRAFICZNE	
Parametr	Grupa badana (TELM40/80+AMLO5)
Liczba chorych	976
Mężczyźni, n (%)	611 (62,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]*	53,9 (10,6)
Wiek ≥ 65 , n (%)*	162 (16,6)
Rasa, n (%)*	Biała 746 (76,4)

TEAMSTA-5 follow-up (publikacja Neldam 2012) [49]		
	Azjatycka	211 (21,6)
	Czarna	15 (1,5)
	Inna	4 (0,4)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²]*		29,2 (5,3)
Czas trwania choroby, n (%)*	<1 rok	277 (28,4)
	1-5 lat	340 (34,8)
	6-10 lat	186 (19,1)
	>10 lat	173 (17,7)
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	137,9 (13,9)
	Rozkurczowe**	88,1 (8,7)
Ciśnienie krwi po zakończeniu badania, n (%)	Rozkurczowe <90 mmHg**	522 (54,1)
	Skurczowe/rozkurczowe <140/90 mmHg**	381 (39,5)
Występowanie cukrzycy, n (%)*		56 (5,7)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: lek złożony, dwuskładnikowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ telmisartan p.o. w dawce 40 mg + amlodypina p.o. w dawce 5 mg raz/dobę; ⊗ telmisartan p.o. w dawce 80 mg + amlodypina p.o. w dawce 5 mg raz/dobę – chorzy, u których ciśnienie rozkurczowe wynosiło ≥90 mmHg. <p>Chorym zalecono przyjmowanie leku każdego dnia rano o tej samej porze.</p> <p>Zmiany dawkowania leków w czasie trwania badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ TELM40+AMLO5 stosowało 589 (60,3%) chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 564 (57,8%) otrzymywało wyłącznie terapię TELM40+AMLO5; ⊗ 25 (2,6%) stosowało TELM40+AMLO5 + inny lek hipotensyjny; ⊗ TELM80+AMLO5 zastosowano u 387 (39,7%) chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 206 (21,1%) otrzymywało wyłącznie terapię TELM80+AMLO5; ⊗ 181 (18,5%) stosowało TELM80+AMLO5 + inny lek hipotensyjny. <p>Zwiększenie dawki TELM z 40 mg do 80 mg wprowadzano stopniowo u niektórych chorych od 8. tygodnia trwania badania. W 8. tygodniu – 313 (32,9%) chorych, w 14. tygodniu – 373 (38,2%) chorych, a w 22. tygodniu – 374 (38,3%) chorych.</p> <p><u>Przestrzeżenie zaleconego dawkowania leku w ramach badania wynosiło ≥98,4%.</u></p> <p>Leczenie dodatkowe: otrzymało łącznie 206 (21,1%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ diuretyki – 161 (16,5%) chorych; ⊗ beta-blokery – 59 (6,0%) chorych; ⊗ ACE-I – 2 (0,2%) chorych; ⊗ inne leki z grupy CCB – 2 (0,2%) chorych; ⊗ inne leki z grupy ARB – 1 (0,1%) chory; ⊗ inne leki – 20 (2,0%) chorych. <p>Leczenie dodatkowe rozpoczęto podawać w 8. tygodniu badania, początkowo u 1 (0,1%) chorego TELM40+AMLO5, następnie u coraz większej grupy chorych: w 14. tygodniu stosowało je 116 (12,2%) chorych w grupie TELM80+AMLO5 oraz 1 (0,1%) chory w grupie TELM40+AMLO5, w 22. tygodniu – 164 (17,5%) chorych w grupie TELM80+AMLO5 oraz 15 (1,5%) chorych w grupie TELM40+AMLO5, a w 34. tygodniu – 181 (18,5%) chorych w grupie TELM80+AMLO5 oraz 25 (2,6%) chorych w grupie TELM40+AMLO5.</p>		

TEAMSTA-5 follow-up (publikacja Neldam 2012) [49]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ ocena odpowiedzi na leczenie (uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg); uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg);
- ⊕ zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych;
- ⊕ ocena profilu bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, zdarzenia niepożądane możliwie/prawdopodobnie związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ profil bezpieczeństwa podany w przeliczeniu na pacjentolata.

*dane zbierane na początku badania TEAMSTA-5

**N=965

8.4.6. TEAMSTA-10 follow-up

TEAMSTA-10 follow-up (publikacja Neldam 2012) [49]
METODYKA
<p>Badanie przedłużone, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe; Przydział chorych do grup: w badaniu uczestniczyli chorzy, którzy ukończyli badanie <i>TEAMSTA-10</i>; Badanie przedłużone składało się z 2 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap: wszyscy chorzy, którzy ukończyli badanie <i>TEAMSTA-10</i> otrzymywali TELM w dawce 40 mg oraz AMLO w dawce 10 mg przez okres 4 tygodni; ⊗ II etap: w 4. tygodniu badania chorych zrandomizowano²⁷ do grup TELM40+AMLO10 lub TELM80+AMLO10; <p>Badanie, pomimo zastosowania losowego przydziału do grup, uznano za jednoramienne ponieważ nie zostało zaprojektowane w celu porównania dwóch dawek leku, wyniki przedstawiono zbiorczo dla wszystkich chorych, a grupy TELM40+AMLO10 i TELM80+AMLO10 stanowiły jedynie kohorty chorych.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono żadnego chorego;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, którym podano co najmniej 1 dawkę leku – cała analizowana populacja (ang. <i>full analysis set</i>); w przypadku chorych, u których dostępny był co najmniej jeden wynik pomiaru po podaniu dawki leku (analiza danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF));</p> <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Boehringer Ingelheim;</p> <p>Liczba ośrodków: 66 (Austria, Bułgaria, Czechy, Irlandia, Włochy, Rosja, Słowacja, Hiszpania, Wielka Brytania, Ukraina, Australia, Nowa Zelandia);</p> <p>Okres obserwacji: 34 tygodnie;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap: 4 tygodnie; ⊗ II etap: 30 tygodni; <p>Analiza statystyczna: opisowa (badanie pomimo zastosowanej w 4. tygodniu randomizacji, nie zostało zaprojektowane w celu porównania grup względem siebie).</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18. r.ż.; ⊗ pierwotne nadciśnienie tętnicze występujące przed randomizacją do badania <i>TEAMSTA-10</i>; ⊗ średnie ciśnienie rozkurczowe ≥ 95 mmHg u chorych otrzymujących leczenie hipotensyjne oraz ≥ 100 mmHg u chorych niestosujących takiego leczenia, mierzone w pozycji siedzącej; ⊗ włączenie do badania przedłużonego w ciągu 14 dni po zakończeniu badania <i>TEAMSTA-10</i>. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ średnie ciśnienie skurczowe ≥ 180 mmHg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe ≥ 120 mmHg mierzone w pozycji siedzącej; ⊗ nieprzestrzeganie zalecanego dawkowania leku w ramach badania <i>TEAMSTA-10</i> ($<80\%$ lub $>120\%$ względem zaleceń). ⊗ wystąpienie podczas badania <i>TEAMSTA-10</i> jakiegokolwiek choroby, która mogłaby ulec pogorszeniu wskutek dalszej terapii badanym lekiem; ⊗ ciąża, karmienie piersią, kobiety w wieku przedmenopauzalnym lub kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji; ⊗ istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby; ⊗ ciężkie uszkodzenie nerek; ⊗ zastoinowa niewydolność serca;

²⁷ brak szczegółowych informacji na temat metody przeprowadzonej randomizacji

TEAMSTA-10 follow-up (publikacja Neldam 2012) [49]		
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ kardiomiopatia przerostowa; ⊗ zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej; ⊗ nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego produktu leczniczego. 		
DANE DEMOGRAFICZNE		
Parametr	Populacja ogólna (TELM40+80+AMLO10)	
Liczba chorych	838	
Mężczyźni, n (%)	471 (56,2)	
Wiek, średnia (SD) [lata]*	56,4 (9,7)	
Wiek ≥65, n (%)*	172 (20,5)	
Rasa, n (%)**	Biała	833 (99,4)
	Azjatycka	1 (0,1)
	Czarna	1 (0,1)
	Inna	3 (0,4)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²]*		30,2 (4,6)
Czas trwania choroby, n (%)*	<1 rok	105 (12,5)
	1-5 lat	269 (32,1)
	6-10 lat	230 (27,4)
	>10 lat	234 (27,9)
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	138,2 (10,9)
	Rozkurczowe**	87,7 (6,8)
Ciśnienie krwi po zakończeniu badania, n (%)	Rozkurczowe <90 mmHg**	497 (59,5)
	Skurczowe/rozkurczowe <140/90 mmHg**	372 (44,6)
Występowanie cukrzycy, n (%)*		77 (9,2)
INTERWENCJA		
<p>I etap badania (do 4. tygodnia): lek złożony, dwuskładnikowy; telmisartan p.o. w dawce 40 mg + amlodypina p.o. w dawce 10 mg raz/dobę;</p> <p>II etap badania (od 4. tygodnia): lek złożony, dwuskładnikowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ telmisartan p.o. w dawce 40 mg + amlodypina p.o. w dawce 10 mg raz/dobę – 219 (26,1%) chorych; ⊗ telmisartan p.o. w dawce 80 mg + amlodypina p.o. w dawce 10 mg raz/dobę – 527 (62,9%) chorych, w tym 436 chorych (52,0%) zrandomizowanych w czasie 2. wizyty lub 91 (10,9%) chorych, u których w czasie 3. wizyty ciśnienie rozkurczowe wynosiło ≥90 mmHg (wskazanie do zwiększenia dawkowania leków); <p>Chorzy otrzymali leki w następujących dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ TELM40+AMLO5 – w wyniku randomizacji podczas drugiej wizyty; ⊗ TELM80+AMLO10 – 527 (62,9%) zostało przydzielonych do grupy w wyniku randomizacji podczas drugiej wizyty kontrolnej (436 chorych – 52,0%) lub ze względu na niewystarczającą odpowiedź na niższą dawkę leku; <p>Chorzym zalecono przyjmowanie leku każdego dnia rano o tej samej porze.</p> <p><u>Przestrzeganie zaleconego dawkowania leku w ramach badania wynosiło ≥98,4%.</u></p>		

TEAMSTA-10 follow-up (publikacja Neldam 2012) [49]

Leczenie dodatkowe: otrzymało łącznie 92 (11,0%) chorych, z czego:

- ⊗ diuretyki – 59 (61,4% 7,0%) chorych;
- ⊗ beta-blokery – 23 (2,7%) chorych;
- ⊗ ACE-I – 3 (0,4%) chorych;
- ⊗ inne leki z grupy ARB – 1 (0,1%) chory;
- ⊗ inne leki z grupy CCB – 0 (0,0%) chorych;
- ⊗ inne leki – 21 (2,5%) chorych.

Leczenie dodatkowe rozpoczęto podawać w 14. tygodniu badania, początkowo u 3 (0,4%) chorych w grupie TELM40+AMLO10 oraz 44 (5,4%) chorych w grupie TELM80+AMLO10, w 22. tygodniu – 8 (1,0%) chorych w grupie TELM40+AMLO10 oraz 77 (9,5%) chorych w grupie TELM80+AMLO10, a w 34. tygodniu – 8 (1,0%) chorych w grupie TELM40+AMLO10 oraz 84 (10,0%) chorych w grupie TELM80+AMLO10.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg); uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg);
- ⊗ zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych;
- ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, zdarzenia niepożądane możliwe/prawdopodobnie związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ profil bezpieczeństwa podany w przeliczeniu na pacjentolata.

*dane zbierane na początku badania TEAMSTA-10

**N=835

§brak danych dotyczących dwóch chorych

8.4.7. TEAMSTA Protect I

TEAMSTA PROTECT I (publikacja Jagodzinski 2017 [44])
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną, jednoośrodkowe; Badanie składało się z 2 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ etap przesiewowy (2 tygodnie); ⊗ etap randomizowany: TELM 80 mg + AMLO 5 mg vs OLM 40 mg + HYDRO 12,5 mg (2 tygodnie), następnie: TELM 80 mg + AMLO 10 mg vs OLM 40 mg + HYDRO 25 mg (24 tygodnie); <p>Opis metody randomizacji: nie; po 2-tygodniowym okresie przesiewowym, chorych zrandomizowano do 2 grup TELM+AMLO lub OLM+HYDRO;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, podano informację, że łącznie utracono 96 (16,6%) z 577 zrandomizowanych chorych, z czego 3 (0,5%) chorych utracono z badania po randomizacji, przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku, a 93 (16,1%) chorych utracono po otrzymaniu pierwszej dawki leku w wyniku utraty z okresu obserwacji lub niewykonania pomiarów stężenia troponiny sercowej I oznaczanej metodami o wysokiej czułości (hs-TnI, ang. <i>High-sensitive Troponin I</i>);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocenę skuteczności przeprowadzono u chorych, których poddano randomizacji oraz którzy ukończyli pełny okres obserwacji oraz u których wykonano pomiary stężenia troponiny I oznaczone testem o wysokiej czułości (Hs-cTnI, ang. <i>High-sensitive Troponin I</i>); <p>Skala Jadad: 3/5 (brak opisu metody randomizacji i opisu metody zaślepienia);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: grant przyznany przez Boehringer Ingelheim Pharma GmbH. S. Blankenberg, Abbott, Abbott Diagnostics, Bayer, Boehringer Ingelheim, SIEMENS oraz Thermo Fisher;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Hamburg);</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy (26 tygodni);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek >35. r.ż.; ⊗ leczone kontrolowane lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; ⊗ nieleczone wcześniej nadciśnienie tętnicze z obecnością więcej niż 3 czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą i/lub uszkodzeniem narządowym; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wcześniejsze leczenie amlodypiną, diuretykami, ACE-I lub ARB w czasie ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; ⊗ zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ⊗ istotne hemodynamicznie zwężenie tętnic szyjnych (>70%); ⊗ wcześniejszy udar; ⊗ wcześniejsza operacja serca lub wszczepienie by-passów w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ⊗ choroba tętnic obwodowych III lub IV stopnia; ⊗ przewlekła niewydolność serca III lub IV stopnia według NYHA; ⊗ niestabilna dusznica bolesna.

TEAMSTA PROTECT I (publikacja Jagodzinski 2017 [44])			
DANE DEMOGRAFICZNE			
Parametr	Grupa badana TELM80+AMLO10	Grupa kontrolna OLM40+HYDRO25	Populacja ogólna
Liczba chorych	251	230	481
Mężczyźni, n (%)	169 (67,3)	161 (70,0)	330 (68,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]	60,3 (9,4)	60,6 (9,3)	60,5 (9,3)
Palenie tytoniu obecnie, n (%)	31 (12,4)	25 (10,9)	56 (11,6)
Występowanie cukrzycy, n (%)	33 (13,1)	29 (12,6)	62 (12,9)
Występowanie dyslipidemii, n (%)	206 (82,1)	192 (83,5)	398 (82,7)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	29,4 (4,8)	29,6 (4,7)	29,5 (4,8)
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	135,4 (14,4)	135,0 (14,5)
	Rozkurczowe	85,3 (9,3)	85,1 (8,5)
Biomarkery, mediana (rozstęp ćwiartkowy)	Hs-cTnI, ng/L	4,6 (3,5; 6,4)	4,6 (3,5; 6,4)
	Hs-cTnT ²⁸ , ng/l	2,1 (2,1; 2,1)	2,1 (2,1; 3,8)
	BNP ²⁹ , ng/l	15,4 (7,1; 39,9)	14,3 (7,1; 31,1)
	NT-proBNP ³⁰ , ng/l	70,9 (29,3; 145,5)	62,6 (28,0; 133,7)
	Białko C- reaktywne, mg/l	1,7 (0,9; 3,3)	1,5 (0,8; 3,2)
	kreatynina mg/dl	0,8 (0,8; 0,9)	0,9 (0,8; 1,0)
	eGFR ³¹ , ml/min na 1,73 m ²	93,3 (83,5; 98,3)	91,7 (82,0; 99,2)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: lek złożony:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ telmisartan p.o. w dawce 80 mg + amlodypina p.o. w dawce 10 mg raz/dobę. <p>Chorzy przez pierwsze 2 tygodnie badania stosowali niskie dawki AMLO (5 mg), a przez kolejne 24 tygodnie podawano im zwiększone dawki (10 mg).</p> <p>Interwencja kontrolna: lek złożony:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ olmesartan p.o. w dawce 40 mg i hydrochlorotiazyd p.o. w dawce 25 mg raz/dobę. <p>Chorzy przez pierwsze 2 tygodnie badania stosowali niskie dawki HYDRO (12,5 mg), a przez kolejne 24 tygodnie podawano im zwiększone dawki (25 mg).</p> <p>Leczenie dodatkowe: niedozwolone było stosowanie innych leków obniżających ciśnienie krwi (oprócz leków używanych w badaniu oraz dodatkowych leków hipotensyjnych dozwolonych jako terapia dodana).</p>			

²⁸ ang. *High-sensitive Troponin T* – troponina sercowa T oznaczana metodami o wysokiej czułości

²⁹ ang. *brain natriuretic peptide* – mózgowy peptyd natriuretyczny

³⁰ ang. *N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide* – N-końcowy prohormon mózgowego peptydu natriuretycznego

³¹ ang. *estimated glomerular filtration rate* – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

TEAMSTA PROTECT I (publikacja Jagodzinski 2017 [44])

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe dotyczące oceny biomarkerów sercowo-naczyniowych (nie stanowią istotnych klinicznie punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności, przebiegu/nasilenia choroby lub zależnej od zdrowia jakości życia chorych);
- ⊗ punkty końcowe oceniane w grupie chorych otrzymujących olmesartan+hydrochlorotiazyd.

8.4.8. Littlejohn 2009

Littlejohn 2009 (publikacje Littlejohn 2009, Littlejohn 2009a, EMA 2010 [45, 46, 55])*

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, z układem czynnikowym 4x4;

(w analizie uwzględniono jedynie grupy, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami włączonymi w II etapie analizy, tzn. TELM40+AMLO5, TELM80+AMLO5, TELM40+AMLO10, TELM80+AMLO10, AMLO5, AMLO10, TELM80)

Badanie składało się z 2 etapów:

- ⊗ **I etap: faza przesiewowa (7 dni) i faza wstępna badania (ang. *run-in*) pojedynczo zaślepiena: PLC (21-28 dni);**
- ⊗ **II etap: 16 kombinacji dawek leków: TELM (0/20/40/80 mg) + AMLO (0/2,5/5/10 mg) (8 tygodni);**

Publikacja Littlejohn 2009a obejmowało podgrupę chorych z nadciśnieniem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, tj. u których wartości początkowe ciśnienia rozkurczowego wynosiły ≥ 100 mmHg i ≤ 119 mmHg.

Opis metody randomizacji: nie, podano jedynie informację, iż chorych przydzielono do 1 z 16 grup stosujących TELM w dawce 20/40/80 mg i/lub AMLO w dawce 2,5/5/10 mg lub PLC;

Zaślepienie: tak, pojedyncze w I etapie, podwójne w II etapie badania;

Opis metody zaślepienia: wykorzystano metodę maskowania; leki podawano w postaci 3 tabletek (1 z 3 dawek TELM) oraz 2 kapsułek (1 z 3 dawek AMLO – dawkę 10 mg podawano w postaci 2 kapsułek zawierających 5 mg AMLO) tą samą drogą podania, o tej samej porze;

Opis utraty chorych z badania: tak, ogółem z publikacji *Littlejohn 2009*, spośród 1461 zrandomizowanych do badania chorych utracono łącznie 117 (8,0%) chorych, w tym: 38 (2,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 27 (1,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 16 (1,1%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 13 (0,9%) chorych z powodu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych w odniesieniu do odsetka przyjmowanych leków (ang. *noncompliance*), 10 (0,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 13 (0,9%) chorych z innych przyczyn. W grupach stosujących różne interwencje utracono następującą liczbę chorych**:

- ⊗ w grupie TELM40+AMLO5 utracono łącznie 8 (5,6%) ze 143 chorych, w tym po 2 (1,4%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, utraty z okresu obserwacji oraz z innych przyczyn***, a także po 1 (0,7%) chorym z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz wycofania zgody na udział w badaniu;
- ⊗ w grupie TELM40+AMLO10 utracono łącznie 12 (9,3%) spośród 129 chorych, w tym 6 (4,7%) chorych z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 4 (3,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (0,8%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji oraz z innych przyczyn***;
- ⊗ w grupie TELM80+AMLO5 utracono łącznie 10 (6,8%) ze 146 chorych, w tym 5 (3,4%) chorych z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 2 (1,4%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz po 1 (0,7%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia, wycofania zgody na udział w badaniu oraz z innych przyczyn***;
- ⊗ w grupie TELM80+AMLO10 utracono łącznie 13 (9,2%) ze 142 chorych, w tym 8 (5,6%) chorych z powodu wystąpienia działań niepożądanych, po 2 (1,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz z innych przyczyn***, a także 1 (0,7%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;
- ⊗ w grupie AMLO5 utracono łącznie 7 (5,0%) z 140 chorych, w tym 3 (2,1%) chorych z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz po 1 (0,7%) chorym z powodu naruszenia protokołu badania, wycofania zgody na udział w badaniu, braku skuteczności leczenia oraz z innych przyczyn***;
- ⊗ w grupie AMLO10 utracono łącznie 13 (10,1%) ze 129 chorych, w tym 5 (3,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 3 (2,3%) chorych z powodu wystąpienia działań niepożądanych i z powodu naruszenia protokołu badania oraz 2 (1,6%) chorych z innych przyczyn***;
- ⊗ w grupie TELM80 utracono łącznie 17 (12,6%) ze 135 chorych, w tym 6 (4,4%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 4 (3,0%) chorych z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 3 (2,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (1,5%) chorych z innych przyczyn*** oraz po 1 (0,7%) chorym z powodu naruszenia protokołu badania oraz wycofania zgody na udział w badaniu;

Dla populacji chorych opisanej w publikacji *Littlejohn 2009a* spośród 1078 zrandomizowanych do badania chorych utracono łącznie 81 (7,5%) chorych;

Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody randomizacji);

Littlejohn 2009 (publikacje Littlejohn 2009, Littlejohn 2009a, EMA 2010* [45, 46, 55])

Wyniki dla populacji ITT: nie:

- ⊗ analizę skuteczności przeprowadzono w pełnej analizowanej grupie (ang. *full analysis set*) – populacja chorych, dla których dostępny był co najmniej 1 pomiar ciśnienia tętniczego krwi na początku badania i po osiągnięciu dawki docelowej (N=1423 w publikacji *Littlejohn 2009* oraz N=1050 w publikacji *Littlejohn 2009a*); analiza dodatkowa obejmowała populację chorych analizowanych zgodnie z protokołem badania (ang. *per-protocol analysis set*); w przypadku chorych, których utracono z badania lub dla których niedostępne były dane zastosowano metodę LOCF;
- ⊗ ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (N=1461 w publikacji *Littlejohn 2009* oraz N=1078 w publikacji *Littlejohn 2009a*);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: grant edukacyjny przyznany przez Boehringer Ingelheim;

Liczba ośrodków: 150 ośrodków w 5 krajach (Stany Zjednoczone, Południowa Afryka, Meksyk, Argentyna, Brazylia);

Okres obserwacji:

- ⊗ I etap: 7 dni + 21-28 dni = 28-35 dni (przed randomizacją);
- ⊗ II etap: 8 tygodni (etap właściwy badania);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p=0,05;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥18. r.ż.;
- nadciśnienie 1. lub 2. stopnia według kryteriów siódmego raportu Narodowego Komitetu ds. Wykrywania, Prewencji i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego (JNC 7, ang. *The Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*), tzn. wartości wyjściowe ciśnienia rozkurczowego wynoszące ≥95 mmHg i ≤119 mmHg – w publikacji *Littlejohn 2009a* analizowano wyłącznie chorych z nadciśnieniem tętniczym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, tj. u których wartości początkowe ciśnienia rozkurczowego wynosiły ≥110 mmHg i ≤119 mmHg.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ nadciśnienie wtórne;
- ⊗ niewydolność nerek lub wątroby;
- ⊗ zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA);
- ⊗ istotne klinicznie arytmie (określone przez badacza indywidualnie u każdego chorego);
- ⊗ ciężka choroba niedokrwienna serca z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych;
- ⊗ niekontrolowana cukrzyca (HbA_{1c} ≥10%);
- ⊗ jakkolwiek inna choroba, która uniemożliwiłaby bezpieczny udział w badaniu;
- ⊗ chorzy pracujący na nocne zmiany;
- ⊗ ciąża, karmienie piersią, kobiety w wieku przedmenopauzalnym lub rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji;
- ⊗ stwierdzona nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanych leków;
- ⊗ występowanie objawów obrzęku naczynioruchowego podczas wcześniejszego leczenia ACE-I lub ARB;
- ⊗ uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania.

DANE DEMOGRAFICZNE

Dane demograficzne dla grup[^]

Parametr	Grupa badana (TELM40 +AMLO5)	Grupa badana (TELM40 +AMLO10)	Grupa badana (TELM80 +AMLO5)	Grupa badana (TELM80 +AMLO10)	Grupa kontrolna (AMLO5)	Grupa kontrolna (AMLO10)	Grupa kontrolna (TELM80)
Liczba chorych	143	129	146	142	140	129	135
Wiek, średnia (SD) [lata]	52,3 (11,9)	53,3 (11,3)	52,7 (11,9)	53,9 (11,6)	53,1 (10,6)	53,4 (10,7)	53,1 (11,3)
Mężczyźni, n (%)	71 (49,7)	62 (48,1)	74 (50,7)	64 (45,1)	72 (51,4)	65 (50,4)	60 (44,4)

Littlejohn 2009 (publikacje Littlejohn 2009, Littlejohn 2009a, EMA 2010* [45, 46, 55])			
Dane demograficzne dla chorych ogółem^^			
Parametr		Ogółem	Chorzy z umiarkowanym do ciężkiego nadciśnieniem tętniczym
Liczba chorych		1461	1078
Mężczyźni, n (%)		737 (50,4)	564 (52,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]		53,1 (11,1)	52,6 (10,9)
Rasa, n (%)	Kaukaska	1160 (79,4)	848 (78,7)
	Azjatycka	64 (4,4)	49 (4,5)
	Czarna	237 (16,2)	181 (16,8)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		31,3 (6,4)	31,4 (6,2)
Czas trwania choroby, n (%)	<1 rok	211 (14,4)	153 (14,2) ^{##}
	1-5 lat	444 (30,4)	327 (30,3) ^{##}
	>5 lat	806 (55,2)	596 (55,3) ^{##}
Ciśnienie krwi (po zakończeniu etapu I), średnia (SD) [mmHg] ^{^^^}	Skurczowe	153,2 (12,1)	154,7 (11,7)
	Rozkurczowe	101,7 (4,3)	103,5 (3,5)
Tętno, średnia (SD) [liczba uderzeń/min.]		74,4 (9,3)	74,8 (9,1)
Występowanie cukrzycy, n (%)		238 (16,3)	168 (15,6)
Występowanie zaburzenia czynności nerek [#] , n (%)		12 (0,8)	10 (0,9)
Liczba wcześniej stosowanych leków hipotensyjnych, n (%)	0	307 (21,0)	238 (22,1)
	1	531 (36,3)	403 (37,4)
	≥2	623 (42,6)	437 (40,5)
INTERWENCJA			
<p>I etap badania: wszyscy chorzy otrzymywali PLC (przerwanie przyjmowania wcześniej stosowanych leków hipotensyjnych);</p> <p>II etap badania: lek był przyjmowany każdego dnia rano o godzinie 8 (±1 godzina) przez 8 tygodni; jeżeli chory pominął dawkę leku zalecano przyjęcie kolejnej dawki bez zmian;</p> <p>Interwencja badana: terapia skojarzona – leki podawane p.o. w oddzielnych preparatach TELM (tabletki) + AMLO (kapsułki):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ TELM w dawce 20 mg + AMLO w dawce 2,5 mg raz/dobę; ⊗ TELM w dawce 20 mg + AMLO w dawce 5 mg raz/dobę; ⊗ TELM w dawce 20 mg + AMLO w dawce 10 mg raz/dobę; ⊗ TELM w dawce 40 mg + AMLO w dawce 2,5 mg raz/dobę; ⊗ TELM w dawce 40 mg + AMLO w dawce 5 mg raz/dobę; ⊗ TELM w dawce 40 mg + AMLO w dawce 10 mg raz/dobę; ⊗ TELM w dawce 80 mg + AMLO w dawce 2,5 mg raz/dobę; ⊗ TELM w dawce 80 mg + AMLO w dawce 5 mg raz/dobę; ⊗ TELM w dawce 80 mg + AMLO w dawce 10 mg raz/dobę. <p>Interwencja kontrolna: monoterapia lub placebo p.o.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AMLO w dawce 2,5 mg raz/dobę; ⊗ AMLO w dawce 5 mg raz/dobę; ⊗ AMLO w dawce 10 mg raz/dobę; ⊗ TELM w dawce 20 mg raz/dobę; 			

Littlejohn 2009 (publikacje Littlejohn 2009, Littlejohn 2009a, EMA 2010* [45, 46, 55])

- ⊗ TELM w dawce 40 mg raz/dobę;
- ⊗ TELM w dawce 80 mg raz/dobę;
- ⊗ PLC raz/dobę.

Chorzy, u których dawka docelowa AMLO wynosiła 10 mg, przez pierwsze 2 tygodnie II etapu badania stosowali niskie dawki AMLO (5 mg), a przez kolejne 6 tygodni podawano im zwiększone dawki (10 mg).

Przestrzeżenie zaleconego dawkowania leku w ramach badania było wysokie, nie różniło się między grupami i wynosiło 98,4% w publikacji Littlejohn 2009 oraz >96% w publikacji Littlejohn 2009a.

Leczenie dodatkowe: niedozwolone było stosowanie innych leków wpływających na ciśnienie krwi.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie: punkty końcowe, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami włączonymi do II etapu, dla grup TELM40/80+AMLO5/10, AMLO5/10 oraz TELM80:

- ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg); uzyskanie kontroli rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg); redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<140 mmHg lub redukcja o ≥ 15 mmHg); redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (<90 mmHg lub redukcja o ≥ 10 mmHg);
- ⊗ zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych;
- ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa (częstość występowania zdarzeń niepożądanych).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: punkty końcowe, dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami włączonymi do II etapu, w tym dla grup badanych innych niż TELM40/80+AMLO5/10, AMLO5/10 oraz TELM80.

*wykorzystano również wyniki dla niektórych punktów końcowych opublikowane w raporcie EMA z 2010 roku dla leku Twynsta®

**dane ze strony *clinicaltrials.gov* (NCT00281580)

***jako inne przyczyny wymieniono: błąd w randomizacji, ciężę, przeprowadzkę

^z uwagi na dużą liczbę grup, przedstawiono dostępne dane demograficzne wyłącznie dla grup których dane wykorzystano w analizie do porównania pośredniego; dane z *clinicaltrials.gov* (NCT00281580)

^^w badaniu nie przedstawiono osobnej (szczegółowej) charakterystyki chorych dla każdej z grup stosujących daną kombinację leków

^^^nie zaobserwowano istotnych różnic w wartościach ciśnienia rozkurczowego między 16 grupami

#stężenie kreatyniny w osoczu >3,0 mg/dl

##dane dla N=1076 chorych

8.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 47.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Baguet 2007</i> [59]	Niewłaściwa interwencja	Badanie wtórne, w którym porównywano wybrane leki z danych grup farmakoterapeutycznych. Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO.
<i>Bangalore 2011</i> [60]	Niewłaściwa interwencja	Badanie wtórne, w którym porównywano wybrane leki z danych grup farmakoterapeutycznych. Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO.
<i>Bangalore 2011a</i> [61]	Niewłaściwa interwencja	Badanie wtórne, w którym porównywano monoterapię lekami z danych grup farmakoterapeutycznych.
<i>Billecke 2013</i> [62]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Chrysant 2010</i> [63]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Diao 2012</i> [64]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO.
<i>Fabia 2007</i> [65]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO, informacje uwzględniono jedynie dla ww. substancji stosowanych w monoterapii.
<i>Gaciong 2011</i> [66]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Ghamami 2014</i> [67]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO, informacje uwzględniono jedynie dla ww. substancji stosowanych w monoterapii.
<i>Guthrie 2011</i> [68]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym na podstawie badania <i>Littlejohn 2009</i> opisywana była terapia złożona TELM+AMLO. Jednakże, w rzeczywistości, w badaniu <i>Littlejohn 2009</i> chorzy stosowali terapię skojarzoną, a nie złożoną ww. lekami.
<i>Lanier 2014</i> [69]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Ley 2013</i> [70]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Moen 2010</i> [71]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Munger 2011</i> [72]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO, informacje uwzględniono jedynie dla ww. substancji stosowanych w monoterapii.
<i>Musini 2017</i> [73]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO.
<i>Musini 2017a</i> [74]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Neutel 2000</i> [75]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO.
<i>Neutel 2003</i> [76]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO, informacje uwzględniono jedynie dla ww. substancji stosowanych w monoterapii.
<i>Parati 2010</i> [77]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO.
<i>Parati 2014</i> [78]	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> badań dotyczących terapii TELM i TELM+AMLO.
<i>Ruilope 2011</i> [79]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Sharpe 2001</i> [80]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO.
<i>Takagi 2012</i> [81]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO, informacje uwzględniono jedynie dla ww. substancji stosowanych w monoterapii.
<i>Taverny 2016</i> [82]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO.
<i>Xue 2015</i> [83]	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji na temat terapii z wykorzystaniem leku złożonego TELM+AMLO, informacje uwzględniono jedynie dla ww. substancji stosowanych w monoterapii.
<i>Zhu 2014</i> [84]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.

Tabela 48.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II i III etap

Badanie	Powód wykluczenia – II etap	Powód wykluczenia – III etap
<i>Andreadis 2005</i> [85]	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie w którym chorzy stosowali TELM lub AMLO w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej.	<u>Niewłaściwa metodyka:</u> Badanie eksperymentalne porównujące terapię skojarzoną ARB+CCB względem CCB/ARB. Liczebność populacji podano dla wszystkich chorych leczonych CCB (1 z 3 wymienionych leków) lub ARB (1 z 5 leków) ogółem. Brak możliwości wyodrębnienia liczebności chorych leczonych telmisartanem i amlodypina w terapii skojarzonej.
<i>Bekki 2010</i> [86]	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie w którym chorzy stosowali TELM+AMLO w ramach terapii skojarzonej.	<u>Niewłaściwa metodyka:</u> Badanie przeprowadzone wśród 47 chorych leczonych TELM40+AMLO5 FC (niska liczebność grupy: <100 chorych) po wcześniejszej terapii amlodypiną z walsartanem lub kandesartanem. Metodyka badania (badanie eksperymentalne, prospektywne) i zastosowany komparator uniemożliwiają wykonanie porównania pośredniego z publikacjami włączonymi do II etapu analizy.

Badanie	Powód wykluczenia – II etap	Powód wykluczenia – III etap
<i>Bekki 2011 [87]</i>	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie w którym chorzy stosowali TELM+AMLO w ramach terapii skojarzonej.	<u>Niewłaściwa metodyka:</u> Badanie przeprowadzone wśród 17 chorych leczonych TELM40+AMLO5 FC (niska liczebność grupy: <100 chorych) po wcześniejszej terapii amlodypiną z walsartanem lub kandesartanem. Metodyka badania (badanie eksperymentalne, prospektywne) i zastosowany komparator uniemożliwiają wykonanie porównania pośredniego z publikacjami włączonymi do II etapu analizy.
<i>El Hassar 2015 [88]</i>	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie, w którym chorzy stosowali TELM lub AMLO w monoterapii.	
<i>Faraqui 2008 [89]</i>	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie jednoramienne, niestanowiące źródła dodatkowych danych uzupełniających wyniki pochodzące z włączonych badań z grupą kontrolną.	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> TELM+AMLO stosowane w ramach terapii złożonej.
<i>Goyal 2014 [90]</i>	<u>Niewłaściwa metodyka:</u> Liczebność grupy <100 chorych. Badanie randomizowane, przeprowadzone w populacji liczącej 31 chorych leczonych TELM40 + AMLO5 FDC vs 32 chorych leczonych AMLO10 lub 30 chorych leczonych TELM80.	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> TELM+AMLO stosowane w ramach terapii złożonej.
<i>Guthrie 2011a [91]</i>	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie w którym chorzy stosowali TELM+AMLO w ramach terapii skojarzonej.	<u>Niewłaściwa metodyka:</u> Analiza <i>post-hoc</i> badania <i>Littlejohn 2009</i> .
<i>Higaki 2017 [92]</i>	<u>Niewłaściwa populacja:</u> Badanie przeprowadzone z udziałem chorych, u których wykazano nieskuteczność terapii TELM+AMLO. W badaniu tym porównywano terapię TELM+AMLO (FDC) względem terapii TELM+AMLO+HYDRO w populacji chorych na nadciśnienie o pochodzeniu azjatyckim (Japonia). Biorąc pod uwagę potencjalne różnice rasowe w odniesieniu do skuteczności telmisartanu, uznano, iż badanie to nie odzwierciedla populacji polskiej pod względem pochodzenia etnicznego. Zatem wyniki z tego badania uznano za dane o niskiej wiarygodności. Dodatkowo stwierdzono, iż brak homogeniczności w odniesieniu do populacji względem innych włączonych do analizy badań uniemożliwia wykonanie metaanalizy, ani porównania pośredniego.	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> TELM+AMLO stosowane w ramach terapii złożonej.
<i>Ihm 2016 [93]</i>	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie, w którym interwencję stanowił lek złożony CKD-828, w którego skład wchodzi telmisartan oraz S-amlodypina – izomer bezylanu amlodypiny o większej aktywności.	

Badanie	Powód wykluczenia – II etap	Powód wykluczenia – III etap
<i>Kato 2015 [94]</i>	<u>Niewłaściwa metodyka:</u> W badaniu nie podano liczby chorych leczonych TELM+AMLO (FDC). Liczebność przedstawiono dla podgrup leków przyjmowanych przez chorych ogółem (ARB, CCB), natomiast nie dla konkretnych preparatów.	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> TELM+AMLO stosowane w ramach terapii złożonej.
<i>Kondo 2016 [95]</i>	<u>Niewłaściwa metodyka:</u> Liczebność grupy <100 chorych: w grupie TELM+AMLO (FDC) wynosiła 36 chorych. Ponadto, w badaniu porównywano terapię złożoną TELM+AMLO względem terapii TELM+HYDRO.	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> TELM+AMLO stosowane w ramach terapii złożonej.
<i>Kumagai 2013 [96]</i>	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie, w którym 196 chorych leczonych było terapią złożoną AMLO+ARB, przy czym 12 (6%) chorych stosowało TELM+AMLO (FDC).	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> TELM+AMLO stosowane w ramach terapii złożonej.
<i>Lu 2012 [97]</i>	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie w którym chorzy stosowali TELM+AMLO w ramach terapii skojarzonej.	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie, w którym chorzy stosowali terapię skojarzoną TELM+AMLO, przy czym AMLO podawana była w dawce 2,5 mg. Ponadto, komparatorem w badaniu była terapia AMLO + amilorid / hydrochlorotiazyd. W związku z powyższym niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami z etapu II.
<i>Ma 2012 [98]</i>	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie w którym chorzy stosowali TELM+AMLO w ramach terapii skojarzonej.	<u>Niewłaściwy komparator:</u> Badanie, w którym chorzy stosowali terapię skojarzoną TELM+AMLO, przy czym AMLO podawana była w dawce 2,5 mg do 5 mg. Dawkę zwiększono do 5 mg po 4 tygodniach badania, gdy uznano to za konieczne. Nie podano natomiast liczby chorych, u których zastosowano wyższą dawkę leku. Ponadto, komparatorem w badaniu była terapia AMLO + amilorid / hydrochlorotiazyd. W związku z powyższym niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami z etapu II.
<i>Ohishi 2013 [99]</i>	<u>Niewłaściwa metodyka:</u> Liczebność grupy <100 chorych. W badaniu porównywano terapię złożoną TELM+AMLO podawaną rano vs stosowaną wieczorem (po 22 chorych w każdej z grup).	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> TELM+AMLO stosowane w ramach terapii złożonej.
<i>Park 2016 [100]</i>	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie, w którym interwencję stanowił lek złożony CKD-828, w którego skład wchodzi telmisartan oraz S-amlodypina – izomer bezylanu amlodypiny o większej aktywności.	
<i>Punzi 2013 [101]</i>	<u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie w którym chorzy stosowali TELM+AMLO w ramach terapii skojarzonej.	<u>Niewłaściwa metodyka:</u> Analiza <i>post-hoc</i> badania <i>Littlejohn 2009</i> .

Badanie	Powód wykluczenia – II etap	Powód wykluczenia – III etap
<i>Sharma 2007</i> [102]	<p><u>Niewłaściwy komparator:</u> Badanie, w którym porównywano TELM+AMLO (FDC) względem monoterapii AMLO w populacji chorych na nadciśnienie o pochodzeniu indyjskim. Biorąc pod uwagę potencjalne różnice rasowe w odniesieniu do skuteczności telmisartanu, uznano, iż badanie to nie odzwierciedla populacji polskiej pod względem pochodzenia etnicznego. Zatem wyniki z tego badania uznano za dane o niskiej wiarygodności. Dodatkowo stwierdzono, iż brak homogeniczności w odniesieniu do populacji względem innych włączonych do analizy badań uniemożliwia wykonanie metaanalizy, ani porównania pośredniego.</p>	<p><u>Niewłaściwa interwencja:</u> TELM+AMLO stosowane w ramach terapii złożonej.</p>
<i>Shiga 2017</i> [103]	<p><u>Niewłaściwa interwencja:</u> Autorzy badania nie podali informacji, czy zastosowaną interwencję stanowiła terapia złożona czy skojarzona. Nieznana jest też liczba chorych leczonych TELM+AMLO.</p>	
<i>Sung 2018</i> [104]	<p><u>Niewłaściwa populacja:</u> Badanie przeprowadzone z udziałem chorych, u których wykazano nieskuteczność terapii TELM+AMLO. W badaniu tym porównywano terapię TELM+AMLO (FDC) względem terapii TELM+AMLO+HYDRO w populacji chorych na nadciśnienie o pochodzeniu azjatyckim (Korea Południowa). Biorąc pod uwagę potencjalne różnice rasowe w odniesieniu do skuteczności telmisartanu, uznano, iż badanie to nie odzwierciedla populacji polskiej pod względem pochodzenia etnicznego. Zatem wyniki z tego badania uznano za dane o niskiej wiarygodności. Dodatkowo stwierdzono, iż brak homogeniczności w odniesieniu do populacji względem innych włączonych do analizy badań uniemożliwia wykonanie metaanalizy oraz porównania pośredniego.</p>	<p><u>Niewłaściwa interwencja:</u> TELM+AMLO stosowane w ramach terapii złożonej.</p>
<i>Wang 2011</i> [105]	<p><u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie w którym chorzy stosowali TELM+AMLO w ramach terapii skojarzonej.</p>	<p><u>Niewłaściwa metodyka:</u> Protokół do badania <i>Lu 2012</i> (badanie nie zostało włączone do analizy)</p>
<i>White 2010</i> [106]	<p><u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie w którym chorzy stosowali TELM+AMLO w ramach terapii skojarzonej.</p>	<p><u>Niewłaściwa metodyka:</u> Analiza podgrupy z badania <i>Littlejohn 2009</i>, dla której dokonano 24-godzinnego pomiaru ciśnienia w warunkach ambulatoryjnych.</p>
<i>Yoshida 2014</i> [107]	<p><u>Niewłaściwa interwencja:</u> Badanie w którym chorzy stosowali TELM+AMLO w ramach terapii skojarzonej.</p>	<p><u>Niewłaściwy komparator:</u> Badanie, w którym porównywano terapię skojarzoną TELM+AMLO względem AMLO+walsartanu. Ze względu na komparator niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego z żadnym z badań włączonych do II etapu analizy.</p>

Badanie	Powód wykluczenia – II etap	Powód wykluczenia – III etap
<p>Zhu 2014a [108]</p>	<p><u>Niewłaściwy komparator:</u> Badanie, w którym porównywano TELM+AMLO (FDC) względem monoterapii AMLO w populacji chorych na nadciśnienie o pochodzeniu azjatyckim (większość chorych stanowiły osoby pochodzące z Chin). Biorąc pod uwagę potencjalne różnice rasowe w odniesieniu do skuteczności telmisartanu, uznano, iż badanie to nie odzwierciedla populacji polskiej pod względem pochodzenia etnicznego. Zatem wyniki z tego badania uznano za dane o niskiej wiarygodności. Dodatkowo stwierdzono, iż brak homogeniczności w odniesieniu do populacji względem innych włączonych do analizy badań uniemożliwia wykonanie metaanalizy, ani porównania pośredniego.</p>	<p><u>Niewłaściwa interwencja:</u> TELM+AMLO stosowane w ramach terapii złożonej.</p>

8.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 49.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 50.
Skala AMSTAR

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania

Pytanie		Publikacja
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

⊗ <5 punktów - przegląd o niskiej jakości;

- ⊗ ≥5 punktów - przegląd o umiarkowanej jakości;
- ⊗ ≥9 punktów - przegląd o wysokiej jakości.

Tabela 51.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 52.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 53.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska

Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 54.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 55.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

8.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 56.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –								

Tabela 57.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

8.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 58.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	TAK Rozdział: 3.4, 3.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	TAK Rozdział: 3.3.3 i 3.7
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	TAK Rozdział: 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15 i 3.16
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	TAK Rozdział: 3.4.3, 3.5.3 i 3.8
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	TAK Rozdział: 8.1 i 8.2
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	TAK Rozdział: 3.4.3, 3.5.3 i 8.5

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	TAK Rozdział: 8.3
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	TAK Rozdział: 8.3
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	TAK Rozdział: 8.3
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	TAK Rozdział: 8.3
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	TAK Rozdział: 8.3
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	TAK Rozdział: 8.3
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	TAK Rozdział: 8.3
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	TAK Rozdział: 8.3
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	TAK Rozdział: 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15 i 3.16
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	TAK Rozdział: 3.17 i 3.18

9. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	22
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	27
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III	35
Tabela 4. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy	40
Tabela 5. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR	41
Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do analizy	49
Tabela 7. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	56
Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do analizy	64
Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do analizy	68
Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy	73
Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration	78
Tabela 12. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	83
Tabela 13. Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-5 i Littlejohn 2009	87
Tabela 14. Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-10 i Littlejohn 2009	89

Tabela 15. Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA SEVERE i Littlejohn 2009a	90
Tabela 16. Porównanie pośrednie częstości występowania redukcji ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-5 i Littlejohn 2009	93
Tabela 17. Porównanie pośrednie częstości występowania redukcji ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-10 i Littlejohn 2009	95
Tabela 18. Porównanie pośrednie częstości występowania redukcji ciśnienia tętniczego krwi po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA SEVERE i Littlejohn 2009a.....	96
Tabela 19. Porównanie pośrednie zmian ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-5 i Littlejohn 2009.....	98
Tabela 20. Porównanie pośrednie zmian ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-10 i Littlejohn 2009	99
Tabela 21. Porównanie pośrednie zmian ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA SEVERE i Littlejohn 2009a	99
Tabela 22. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-5 i Littlejohn 2009	103
Tabela 23. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA-10 i Littlejohn 2009	104
Tabela 24. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych po 8 tygodniach, na podstawie badań TEAMSTA SEVERE i Littlejohn 2009a	105
Tabela 25. Odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi	107

Tabela 26. Odpowiedź na leczenie na podstawie osiągniętych wartości ciśnienia tętniczego krwi	110
Tabela 27. Redukcja ciśnienia tętniczego krwi.....	113
Tabela 28. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych.....	115
Tabela 29. Częstość występowania zgonów	117
Tabela 30. Częstość występowania działań niepożądanych.....	119
Tabela 31. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem.....	121
Tabela 32. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	122
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	126
Tabela 34. Odpowiedź na leczenie na podstawie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego krwi	137
Tabela 35. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych.....	138
Tabela 36. Częstość występowania zgonów	140
Tabela 37. Częstość występowania działań niepożądanych.....	141
Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych możliwie/prawdopodobnie związanych z leczeniem.....	142
Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	143
Tabela 40. Profil farmakokinetyczny TELM+AMLO (FDC) vs TELM+AMLO (FC).....	147
Tabela 41. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Teldipin® (na podstawie danych dla poszczególnych leków)	154
Tabela 42. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych telmisartanem i amlodypiną	159

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	180
Tabela 44. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	181
Tabela 45 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla telmisartanu i amlodypiny (FDC vs FC) – badanie NCT03205137	182
Tabela 46 Zakończone (nieopublikowane) badanie kliniczne dla telmisartanu i amlodypiny (FDC) włączone do długookresowej oceny bezpieczeństwa – badanie NCT00618774	182
Tabela 47. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	211
Tabela 48. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II i III etap	212
Tabela 49. Kryteria Cook.....	217
Tabela 50. Skala AMSTAR.....	217
Tabela 51. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	219
Tabela 52. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	219
Tabela 53. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	219
Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	220
Tabela 55. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	221
Tabela 56. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	223
Tabela 57. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	223
Tabela 58. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	224

Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) stosowany w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym – analiza kliniczna


10. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I25

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II33

Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III38

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Candezek Combi (kandesartan+amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach*, Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.16.2017, 2017
 3. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parker S., Messerli F., *Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis*, *The American Journal of Medicine* 2007, 120: 713-719
 4. Chan L. S., *Minimal Clinically Important Difference (MCID) – Adding Meaning to Statistical Inference*, *American Journal of Public Health* 2013, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828724/pdf/AJPH.2013.301580.pdf> (data dostępu: 06.02.2018 r.)
 5. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126 (5):376-80
 6.  *Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) stosowany w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA, 2018 r.
 7. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Guideline on the investigation of bioequivalence*, London 20 January 2010, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf (data dostępu: 06.02.2018 r.)
 8. European Medicines Agency, *ICH Topic E 12 Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs*, London 2000, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002927.pdf (data dostępu: 06.02.2018 r.)
-

-
9. Gaciong Z., Kardas P., *Nie przestrzeganie zaleceń terapeutycznych: Od przyczyn do praktycznych rozwiązań*, Warszawa, Index Copernicus, 2015, ISBN: 978-83-941338-1-8
 10. Gaciong Z., Siński M., Lewandowski J., *Blood Pressure Control and Primary Prevention of Stroke: Summary of the Recent Clinical Trial Data and Meta-Analyses*, *Curr Hypertens Rep* 2013, 15: 559-574
 11. Gradman A., Basile J., Carter B. i Bakris G., *Combination therapy in hypertension*, *Journal of the American Society of Hypertension* 2010, 4 (1): 42-50
 12. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
 13. Grodzicki T., Gryglewska B., Tomasiak T. i in., (KLRP) Wytuczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego, *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w wieku podeszłym*, *Medycyna Wieku Podeszłego* 2013; 3 (1): 1-27
 14. Gupta A., *Racial Differences in Response to Antihypertensive Therapy: Does One Size Fits All?*, *International Journal of Preventive Medicine* 2010, 1 (4): 217-219
 15. Gupta A., Arshad S., Poulter N., *Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents. A Meta-Analysis*. *Hypertension* 2010 (55): 399-407
 16. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, <http://handbook-5-1.cochrane.org/> (data dostępu: 06.02.2018 r.)
 17. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
 18. Jasińska M., Karczewska U., Orszulak-Michalak D., *Zjawisko non-adherence w procesie opieki farmaceutycznej*, *Farmacja Polska* 2009, 65 (11): 765-771
 19. Kardas P., Fundacja na rzecz Wspierania Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny, *Polskiego pacjenta portret własny, Raport o nieprzebrzeganiu zaleceń terapeutycznych przez polskich pacjentów: Nieprzebrzeganie zaleceń terapeutycznych na świecie i w Polsce*, Warszawa, kwiecień 2010
-

-
20. Kopeć G., Jankowski P., Pająk A., Drygas W., *Epidemiologia i prewencja chorób układu krążenia*, Kraków, Medycyna Praktyczna, 2015, ISBN 9788374304696, 41-55
 21. MacMahon S., Peto R., Cutler J. i in., *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias*, Lancet 1990, 335: 765-774
 22. Makani H., Bangalore S., Romero J. i in., *Effect of Renin-Angiotensin System Blockade on Calcium Channel Blocker-Associated Peripheral Edema*, Am J Med 2011, 124: 128-135
 23. Mallat S. G., Tanios B. Y., Itani H. S. i in., *Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis*, PLOS ONE 2016, DOI:10.1371/journal.pone.0161285
 24. Mazzaglia G., Ambrosioni E., Alacqua M., i in., *Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients*. Circulation 2009; 120 (16): 1598-605
 25. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, PLoS Med 2009, 6 (7), <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable> (data dostępu: 06.02.2018 r.)
 26. NICE, *Hypertension in adults: diagnosis and management*. Clinical guideline cg127, 2011 (Last update: November 2016)
 27. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/NG45> (data dostępu 06.02.2018 r.)
 28. Rembek M., Goch A., Goch J., *Wczesne i odległe rokowanie u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi i nadciśnieniem tętniczym*, Arterial Hypertension 2001, 11 (1); 60-65
 29. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
 30. Semczuk-Kaczmarek K., Ryś A., Płatek A. i Szymański F., *Czy możliwe jest wybranie „najlepszego” hipotensyjnego połączenia lekowego?*, Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (4): 177-184
-

-
31. Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*, J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013-1020
 32. Sherrill B., Halpern M., Khan S. i in., *Single-Pill vs Free-Equivalent Combination Therapies for Hypertension: A Meta-Analysis of Health Care Costs and Adherence*, J Clin Hypertens (Greenwich) 2011, 13: 898-909
 33. Strona internetowa National Institutes of Health, *Badanie NCT00618774: An Open-label, Long-term Study of Telmisartan Plus Amlodipine Fixed-dose Combination*, <https://www.clinicaltrials.gov/> (data dostępu: 21.05.2018 r.)
 34. Strona internetowa Boehringer Ingelheim, *Twynsta®*, *Hypertension, Clinical Study Synopsis for Public Disclosure – BI Trial No.: 1235.16*, https://trials.boehringer-ingelheim.com/public/trial_results_documents/1235/1235.16_U09-2494-01-DS_CO.pdf#page=1 (data dostępu: 21.05.2018 r.)
 35. Strzeszyński Ł., Brożek J., Jaeschke R., *Wpływ ciśnienia tętniczego na ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych w różnych grupach wiekowych – metaanaliza*, Medycyna Praktyczna 2003, <http://www.mp.pl/artykuly/15386,wpływ-cisnienia-tętniczego-na-ryzyko-zgonu-z-przyczyn-naczyniowych-w-roznych-grupach-wiekowych-metaanaliza> (data dostępu: 06.02.2018 r.)
 36. Taylor A., Shoheiber O., *Adherence to Antihypertensive Therapy With Fixed-Dose Amlodipine Besylate/Benazepril HCl Versus Comparable Component-Based Therapy*, Congestive Heart Failure 2003, 9: 324-332
 37. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i in. (PTNT) *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok, Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego*, 2015
 38. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
 39. Wang T., Chen Y., Huang C. i in., *Bidirectional Adherence Changes and Associated Factors in Patients Switched From Free Combinations to Equivalent Single-Pill Combinations of Antihypertensive Drugs*, Hypertension 2014, 63: 958-967
 40. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
-

-
41. Widecka K., *Badanie ACCOMPLISH — terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego. Które połączenia są najlepsze?*, *Nadciśnienie Tętnicze* 2008, 12 (3): 245-251
 42. World Health Organization, *Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update*, Geneva 2013, http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/MasterDocJune28_FINAL_Web.pdf (data dostępu: 06.02.2018 r.)
 43. Yang W., Chang J., Kahler K. i in., *Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives*, *Current Medical Research & Opinion* 2010, 26 (9): 2065-2076

Badania włączone do analizy:

44. Jagodzinski A., Neumann J. T., Ojeda F., i in., *Cardiovascular Biomarkers in Hypertensive Patients with Medical Treatment-Results from the Randomized TEAMSTA Protect I Trial*, *Clinical Chemistry* 2017, 63 (12): 1877-1885
 45. Littlejohn T. W., Majul C. R., Olvera R. i in., *Original Research: Telmisartan Plus Amlodipine in Patients with Moderate or Severe Hypertension: Results from a Subgroup Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 4 × 4 Factorial Study*, *Postgraduate Medicine* 2009, 121 (2): 5-14
 46. Littlejohn T. W., Majul C. R., Olvera R. i in., *Results of Treatment With Telmisartan-Amlodipine in Hypertensive Patients*, *The Journal of Clinical Hypertension* 2009, 11 (4): 207-213
 47. Neldam S., Dahlof W., Oigman W., Schumacher H., *Early combination therapy with telmisartan plus amlodipine for rapid achievement of blood pressure goals*, *Int J Clin Pract* 2013, 67 (9): 843-852
 48. Neldam S., Edwards C., Jones R., *Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study*, *Current Medical Research & Opinion* 2011, 27 (11): 2145-2153
 49. Neldam S., Edwards C., Lang M. i Jones R., *Long-Term Tolerability and Efficacy of Single-Pill Combinations of Telmisartan 40–80 mg Plus Amlodipine 5 or 10 mg in Patients Whose Blood Pressure Was Not Initially Controlled by Amlodipine 5–10 mg: Open-Label, Long-Term Follow-Ups of the TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Studies*, *Current Therapeutic Research* 2012, 71 (1-2): 65-84
-

-
50. Neldam S., Lang M., Jones R., *Telmisartan and Amlodipine Single-Pill Combinations vs Amlodipine Monotherapy for Superior Blood Pressure Lowering and Improved Tolerability in Patients With Uncontrolled Hypertension: Results of the TEAMSTA-5 Study*, The Journal of Clinical Hypertension 2011, 13 (7): 459-466
 51. Neutel J., Mancia G., Black H., i in., *Single-Pill Combination of Telmisartan/Amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN Study*, The Journal of Clinical Hypertension 2012, 14 (4): 206-215
 52. Sharma A. M., Bakris G., Neutel J. M., i in., *Single-Pill Combination of Telmisartan/Amlodipine Versus Amlodipine Monotherapy in Diabetic Hypertensive Patients: An 8-Week Randomized, Parallel-Group, Double-Blind Trial*, Clinical Therapeutics 2012, 34 (3): 537-551

Dodatkowe bezpieczeństwo:

53. Charakterystyka Produktu Leczniczego Teldipin®, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37510> (data dostępu: 06.02.2018 r.)
 54. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/pl/> (data dostępu: 05.02.2018 r.)
 55. European Medicines Agency, *CHMP assessment report Twynsta 2010*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001224/WC500098193.pdf (data dostępu: 06.02.2018 r.)
 56. European Medicines Agency, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 6-9 June 2017*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/07/WC500232398.pdf (data dostępu: 06.02.2018 r.)
 57. Food and Drug Administration, *FDA Drug Safety Communication: No increase in risk of cancer with certain blood pressure drugs—Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) 2011*, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257516.htm> (data dostępu: 06.02.2018 r.)
 58. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information 2018*, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022401s019lbl.pdf (data dostępu: 06.02.2018 r.)
-

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

I etap

59. Baguet J. P., Legallicier B., Auquier P., Robitail S., *Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure*, Clin Drug Invest 2007, 27 (11): 735-753
 60. Bangalore S., Kumar S., Wetterslev J., Messerli F. H., *Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: metaanalyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials*, BMJ 2011, 342: 1-24
 61. Bangalore S., Kumar S., Makani H. i in., *Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324 168 participants from randomised trials*, Lancet Oncol 2011, 12: 65-82
 62. Billecke S. S., Marcovitz P. A., *Long-term safety and efficacy of telmisartan/amlodipine single pill combination in the treatment of hypertension*, Vascular Health and Risk Management 2013, 9: 95-104
 63. Chrysant S. G., *The Role of Angiotensin Receptor Blocker and Calcium Channel Blocker Combination Therapy in Treating Hypertension*, Am J Cardiovasc Drugs 2010; 10 (5): 315-320
 64. Diao D., Wright J. M., Cundiff D. K., Gueyffier F., *Pharmacotherapy for mild hypertension*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, 8: 1-22
 65. Fabia M. J., Abdilla N., Oltra R. i in., *Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring*, Journal of Hypertension 2007, 25: 1327-1336
 66. Gaciong Z., *Połączenie telmisartanu z amlodypiną – miejsce w terapii hipotensyjnej*, Nadciśnienie tętnicze 2011, 15 (3): 188-200
 67. Ghamami N., Chiang S. H. Y., Dormuth C., Wright J. M., *Time course for blood pressure lowering of dihydropyridine calcium channel blockers*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, 8: 1-36
 68. Guthrie R. M., *Review: A Single-Pill Combination of Telmisartan Plus Amlodipine for the Treatment of Hypertension*, Postgraduate Medicine 2011, 123 (6): 58-65
 69. Lanier G., Sankholkar K., Aronow W. S., *Azilsartan, Aliskiren, and Combination Antihypertensives Utilizing Renin–Angiotensin–Aldosterone System Antagonists*, American Journal of Therapeutics 2014, 21, 419-435
-

-
70. Ley L., Schumacher H., *Telmisartan plus amlodipine single-pill combination for the management of hypertensive patients with a metabolic risk profile (added-risk patients)*, Current Medical Research & Opinion 2013, 29 (1): 41-53
 71. Moen M. D., *Telmisartan/Amlodipine Single-Pill Combination in Hypertension*, Am J Cardiovasc Drugs 2010, 10 (6): 401-412
 72. Munger M. A., *Use of Angiotensin Receptor Blockers In Cardiovascular Protection Current Evidence and Future Directions*, P&T 2011, 36 (1): 22-40
 73. Musini V. M., Gueyffier F., Puil L. i in., *Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, 8: 1-65
 74. Musini V. M., Lawrence K. A. K., Fortin P. M. i in., *Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, 4: 1-99
 75. Neutel J. M., *Use of ambulatory blood pressure monitoring to evaluate the selective angiotensin II receptor antagonist, telmisartan, and other antihypertensive drugs*, Blood Pressure Monitoring 2000, 5 (1): 35-40
 76. Neutel J. M., Smith D. H. G., *Evaluation of Angiotensin II Receptor Blockers for 24-Hour Blood Pressure Control: Meta-Analysis of a Clinical Database*, The Journal of Clinical Hypertension 2003, 5 (1): 58-63
 77. Parati G., Schumacher H., Bilo G., Mancia G., *Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database*, Journal of Hypertension 2010, 28 (11): 2177-2183
 78. Parati G., Dolan E., Ley L., Schumacher H., *Impact of antihypertensive combination and monotherapies on blood pressure variability: assessment by old and new indices. Data from a large ambulatory blood pressure monitoring database*, Journal of Hypertension 2014, 32: 1326-1333
 79. Ruilope L. M., *Telmisartan for the management of patients at high cardiovascular risk*, Current Medical Research & Opinion 2011, 27 (8): 1673-1682
 80. Sharpe M., Jarvis B., Goa K. L., *Telmisartan. A Review of its Use in Hypertension*, Drugs 2001, 61 (10): 1501-1529
 81. Takagi H., Mizuno Y., Yamamoto H. i in., *Effects of telmisartan therapy on interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels: a meta-analysis of randomized controlled trials*, Hypertension Research 2013, 36: 368-373
-

-
82. Taverny G., Mimouni Y., LeDigarcher A. i in., *Antihypertensive pharmacotherapy for prevention of sudden cardiac death in hypertensive individuals*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, 3: 1-58
 83. Xue H., Lu Z., Tang W. L. i in., *First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, 1: 1-87
 84. Zhu D., Gao P., Yagi N., Schumacher H., *Efficacy and Tolerability of Telmisartan Plus Amlodipine in Asian Patients Not Adequately Controlled on Either Monotherapy or on Low-Dose Combination Therapy*, International Journal of Hypertension 2014, 2014: 1-11

II i III etap

85. Andreadis E. A., Tsourous G. I., Marakomichelakis, G. E. i in., *High-dose monotherapy vs low-dose combination therapy of calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in mild to moderate hypertension*, Journal of Human Hypertension 2005, 19: 491-496
 86. Bekki H., Yamamoto K., Sone M. i in., *Efficacy of combination therapy with telmisartan plus amlodipine in patients with poorly controlled hypertension*, Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2010, 3 (5): 342-346
 87. Bekki H., Yamamoto K., Sone M. i in., *Beneficial Cardiometabolic Actions of Telmisartan Plus Amlodipine Therapy in Elderly Patients With Poorly Controlled Hypertension*, Clin. Cardiol. 2011, 34 (4): 261-265
 88. El Hassar C. Merzouk H., Merzouk S. A. i in., *Long-term use of angiotensin II receptor antagonists and calcium-channel antagonists in Algerian hypertensive patients: effects on metabolic and oxidative parameters*, Free Radical Biology & Medicine 2015, 79: 147-153
 89. Faruqui A., *Evaluation of safety and efficacy of Telmisartan-Amlodipine combination in treating hypertension*, Journal of the Indian Medical Association 2008, 106 (9): 612-614, 624
 90. Goyal J., Khan Z. Y., Upadhyaya P. i in., *Comparative Study of High Dose Mono-Therapy of Amlodipine or Telmisartan, and Their Low Dose Combination in Mild to Moderate Hypertension*, Journal of Clinical and Diagnostic Research 2014, 8 (6): 8-11
 91. Guthrie R. M., Dahlof B., Jamerson K. A. i in., *Efficacy and tolerability of telmisartan plus amlodipine in added-risk hypertensive patients*, Current Medical Research & Opinion 2011, 27 (10): 1995-2008
-

-
92. Higaki J., Komuro I., Shiki K. i in., *Effect of hydrochlorothiazide in addition to telmisartan/amlodipine combination for treating hypertensive patients uncontrolled with telmisartan/amlodipine: a randomized, double-blind study*, Hypertension Research 2017, 40: 251-258
 93. Ihm S.-H., Jeon H.-K., Cha T.-J. i in., *Efficacy and safety of two fixed-dose combinations of S-amlodipine and telmisartan (CKD-828) versus S-amlodipine monotherapy in patients with hypertension inadequately controlled using S-amlodipine monotherapy: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, Phase III clinical study*, Drug Design, Development and Therapy 2016,10: 3817-3826
 94. Kato H., Shiraishi T., Ueda S. i in., *Blood pressure control and satisfaction of hypertensive patients following a switch to combined drugs of an angiotensin receptor blocker and a calcium channel blocker in clinical practice of nephrology*, Clin Exp Nephrol 2015, 19: 465-473
 95. Kondo K., Toh R., Ishida T. i in., *Comparison of telmisartan/amlodipine and telmisartan/hydrochlorothiazide in the treatment of Japanese patients with uncontrolled hypertension: the TAT-Kobe study*, Blood Pressure Monitoring 2016, 21 (3): 171-177
 96. Kumagai N., Onishi K., Hoshino K. i in., *Improving Drug Adherence Using Fixed Combinations Caused Beneficial Treatment Outcomes and Decreased Health-Care Costs in Patients with Hypertension*, Clinical and Experimental Hypertension 2013, 35 (5): 355-360
 97. Lu F., Zhao Y., Liu Z. i in., *A 48-week study of amlodipine plus amiloride / hydrochlorothiazide vs. amlodipine plus telmisartan in the treatment of hypertension*, Int J Clin Pract 2012, 66 (8): 792-799
 98. Ma L., Wang W., Zhao Y. i in., *Combination of Amlodipine plus Angiotensin Receptor Blocker or Diuretics in High-Risk Hypertensive Patients*, Am J Cardiovasc Drugs 2012; 12 (2): 137-142
 99. Ohishi M., Kawai T., Hayashi N. i in., *Effect of tablets with a combination of telmisartan and amlodipine on patients with hypertension: the Cotalo study*, Hypertension Research 2013, 36: 620-626
 100. Park C. G., Ahn T. H., Cho E. J. i in., *Comparison of the Efficacy and Safety of Fixed-Dose S-Amlodipine/Telmisartan and Telmisartan in Hypertensive Patients Inadequately Controlled with Telmisartan: A Randomized, Double-blind, Multicenter Study*, Clinical Therapeutics 2016, 38 (10): 2185-2194
-

-
101. Punzi H. A., Dahlof B., Webster D. i in., *The Effects of Telmisartan and Amlodipine in Treatment-Naïve and Previously Treated Hypertensive Patients: A Subanalysis from a 4 x 4 Factorial Design Study*, Clinical and Experimental Hypertension 2013, 35 (5): 330-340
 102. Sharma A., Bagchi A., Kinagi S. B. i in., *Results of a Comparative, Phase III, 12-Week, Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind Assessment of the Efficacy and Tolerability of a Fixed-Dose Combination of Telmisartan and Amlodipine Versus Amlodipine Monotherapy in Indian Adults with Stage II Hypertension*, Clin Ther. 2007, 29: 2667-2676
 103. Shiga Y., Miura A.-I., Motozato K. i in., *Efficacy and Safety of Combination Therapy Consisting of Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker, Calcium Channel Blocker and Hydrochlorothiazide in Patients With Hypertension*, J Clin Med Res. 2017, 9 (2): 98-103
 104. Sung K.-C., Oh Y.-S., Cha D.-H. i in., *Efficacy and tolerability of telmisartan/amlodipine p hydrochlorothiazide versus telmisartan/amlodipine combination therapy for essential hypertension uncontrolled with telmisartan/amlodipine: the phase III, multicenter, randomized, double-blind TAHYTI study*, Clinical Therapeutics 2018, 40 (1): 50-63
 105. Wang W., Ma L., Zhang Y. i in., *The combination of amlodipine and angiotensin receptor blocker or diuretics in high-risk hypertensive patients: rationale, design and baseline characteristics*, Journal of Human Hypertension 2011, 25: 271-277
 106. White W. B., Littlejohn T. W., Majul C. R. i in., *Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1–2 hypertension*, Blood Pressure Monitoring 2010, 15: 205-212
 107. Yoshida H., Akasaka H., Saitoh S. i in., *Comparative effects of telmisartan and valsartan as add-on agents for hypertensive patients with morning blood pressure insufficiently controlled by amlodipine monotherapy*, Hypertension Research 2014, 37: 225-231
 108. Zhu D., Gao P., Holtbruegge W., Huang C., *A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of a single-pill combination of telmisartan 80 mg/amlodipine 5mg versus amlodipine 5mg in hypertensive Asian patients*, Journal of International Medical Research 2014, 42 (1): 52-66
-