

# Amlodypina + walsartan (Dipperam®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, maj 2018

---

healthquest.pl

#### Autorzy

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

#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### Zamawiający

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50C  
PL-02-672 Warszawa

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel pracy .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Metodyka .....</b>	<b>9</b>
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych .....	9
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	9
2.3 Strategia ekstrakcji danych .....	12
2.4 Ocena jakości informacji .....	13
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne) .....	13
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne) .....	14
<b>3 Wyniki przeglądu systematycznego .....</b>	<b>15</b>
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych .....	15
3.1.1 Opracowania pierwotne .....	15
3.1.2 Badania efektywności praktycznej .....	17
3.1.3 Opracowania wtórne .....	19
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych .....	21
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy .....	21
3.4 Ocena jakości informacji .....	25
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	27
<b>4 Analiza wyników badań pierwotnych .....</b>	<b>29</b>
4.1 Skuteczność leczenia .....	29
4.1.1 Porównania bezpośrednie .....	29
4.1.2 Porównanie pośrednie .....	35
4.2 Profil bezpieczeństwa .....	38
4.2.1 Badanie EXALT .....	39
4.2.2 Badanie EXPLOR .....	40
4.2.3 Badanie NCT01001572 .....	41
4.2.4 Badanie CL3-05520-006 .....	41
4.2.5 Zestwienie zdarzeń niepożądanych AML/VAL vs AML+VAL .....	42
<b>5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>45</b>
<b>6 Analiza wyników efektywności praktycznej .....</b>	<b>46</b>
<b>7 Dyskusja i ograniczenia .....</b>	<b>52</b>
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....	52
7.2 Wyniki .....	52
7.3 Zidentyfikowane ograniczenia .....	54
7.3.1 Ograniczenia analizy .....	54

7.3.2	Ograniczenia dostępnych danych .....	55
7.4	Wyniki innych analiz.....	55
7.5	Siła dowodów .....	56
<b>8</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>57</b>
<b>Aneks 1.</b>	<b>Strategia przeszukiwania baz danych .....</b>	<b>58</b>
	Identyfikacja opracowań pierwotnych .....	58
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej.....	61
	Identyfikacja opracowań wtórnych .....	65
<b>Aneks 2.</b>	<b>Prace włączone do opracowania.....</b>	<b>69</b>
	Badania pierwotne .....	69
	Badania efektywności praktycznej.....	70
	Opracowania wtórne .....	71
<b>Aneks 3.</b>	<b>Prace wykluczone z opracowania .....</b>	<b>72</b>
	Badania pierwotne .....	72
	Badania efektywności praktycznej.....	80
	Opracowania wtórne .....	81
<b>Aneks 4.</b>	<b>Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych .....</b>	<b>83</b>
	clinicaltrials.gov.....	83
	clinicaltrialsregister.eu .....	84
<b>Aneks 5.</b>	<b>Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>	<b>85</b>
<b>Aneks 6.</b>	<b>Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>	<b>89</b>
<b>Aneks 7.</b>	<b>Przyczyny nieukończenia badania .....</b>	<b>91</b>
<b>Aneks 8.</b>	<b>Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania.....</b>	<b>94</b>
<b>Aneks 9.</b>	<b>Podsumowanie metodyki badań .....</b>	<b>97</b>
<b>Aneks 10.</b>	<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego .....</b>	<b>100</b>
<b>Aneks 11.</b>	<b>Formularze ekstrakcji danych.....</b>	<b>102</b>
<b>Aneks 12.</b>	<b>Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....</b>	<b>103</b>
<b>Aneks 13.</b>	<b>Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych .....</b>	<b>105</b>
	Spis rysunków.....	110
	Spis tabel.....	111
	Bibliografia .....	113

## Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BP	ciśnienie krwi (ang. <i>blood pressure</i> )
CF-PWV	prędkość fali tętna szyjno-udowego (ang. <i>carotid-femoral pulse wave velocity</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i> )
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )
HR	tętno (ang. <i>heart rate</i> )
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> )
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i> )
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> )
p	istotność statystyczna
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
PP	ciśnienie pulsu (PP, ang. <i>pulse pressure</i> )
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa połączenia amlodypiny i walsartanu (produkt leczniczy Dipperam®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe, dane poddano syntezie ilościowej. Przedstawiono wszystkie badania, w których interwencją było jednolekowe połączenie amlodypiny i walsartanu, a także przeprowadzono porównanie pośrednie z preferowaną technologią opcjonalną, tj. preparatami walsartanu i amlodypiny podawanymi osobno.

## Wyniki

Do dnia 13.10.2017, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dipperam® 6 prac pełno tekstowych opisujących kontrolowane próby kliniczne (4 stanowiące porównania bezpośrednie oraz 2 badania dla komparatora, wykorzystane w porównaniu pośrednim) oraz 10 prac pełnotekstowych opisujących badania efektywności praktycznej. Nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych.

Ze względu na brak badań porównujących wnioskowaną technologię z amlodypiną i walsartanem podawanymi osobno, zdecydowano się przedstawić wyniki wszystkich badań, w których interwencją było leczenie skojarzone amlodypiną i walsartanem w formie jednej tabletki i które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy, a następnie przeprowadzono porównanie pośrednie w oparciu o zidentyfikowane badania dla z amlodypiny i walsartanu podawanych osobno.

Istotnie statystycznie wyniki na korzyść preparatu skojarzonego zawierającego amlodypinę i walsartan odnotowano w przypadku odsetka pacjentów, u których wystąpiła kontrola ciśnienia i odpowiedź na leczenie w badaniu EXALT (porównanie z losartanem; 8. tydzień obserwacji), oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi, kontrola rozkurczowego ciśnienia krwi oraz kontrola ciśnienia krwi ogółem w nieopublikowanym badaniu NCT01001572 (porównanie z walsartanem; 8. tydzień obserwacji).

W zakresie zmiennych ciągłych, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanego preparatu pod względem zmiany średniej wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego mierzonego w pozycji siedzącej w badaniach EXALT (porównanie z losartanem; 3. tydzień obserwacji) i NCT01001572 (porównanie z walsartanem; 8. tydzień obserwacji), indeksu augmentacji w 8. tygodniu badania EXPLOR (porównanie z dwulekową terapią amlodypiną i atenololem), większości parametrów z tętnicy głównej mierzonych w 24. tygodniu w badaniu EXPLOR (zmiana wartości ciśnienia skurczowego, ciśnienia pulsu, indeksu augmentacji - w tym mierzonego przy wartości tętna równej 75 bpm i amplifikacji ciśnienia pulsu), zmiany wartości ciśnienia skurczowego i ciśnienia pulsu mierzonych na ramieniu w 24. tygodniu oraz zmiany wartości indeksu augmentacji - w tym mierzonego przy wartości tętna równej 75 bpm - mierzonych na poziomie tętnicy szyjnej w 24. tygodniu analizy. W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności leczenia zestawiane terapie były porównywalne między sobą.

W przypadku porównania pośredniego nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy amlodypiną i walsartanem podawanymi jako leczenie skojarzone i jako oddzielne preparaty, w związku z czym można wnioskować o porównywalności obu schematów terapeutycznych.

Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego amlodypiną i walsartanem był w dużej mierze porównywalny z profilem bezpieczeństwa technologii opcjonalnych.

Analiza danych z zakresu efektywności praktycznej wzmocniła przekaz płynący z analizy opracowań pierwotnych, a ponadto wskazała, iż stosowanie leków w jednej tabletkie znacząco zwiększa zastosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich i wydłuża czas leczenia zgodnego z zaleceniami, co wpływa na efekty zdrowotne i kontrolę ciśnienia.

## **Wnioski**

W kontekście powyższych wyników, zastosowanie leku skojarzonego zawierającego amlodypinę i walsartan stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem. Skuteczność połączenia jednotabletkowego jest porównywalna do skuteczności obu preparatów podawanych w oddzielnych tabletkach. Ponadto, zastosowanie jednej tabletki zamiast dwóch pozytywnie wpływa na przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów, co w warunkach rzeczywistej opieki znajduje odzwierciedlenie w większej skuteczności leczenia i lepszej kontroli ciśnienia tętniczego.

# 1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Dipperam® (amlodypina + walsartan) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Dipperam®].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli z nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.
Interwencja (I)	Dwuskładnikowy preparat złożony (Dipperam®): Amlodypina + walsartan, 5 mg + 80 mg Amlodypina + walsartan, 5 mg + 160 mg Amlodypina + walsartan, 10 mg + 160 mg
Komparatory (C)	Terapia prowadzona jednocześnie (u tego samego pacjenta) oddzielnymi preparatami zawierającymi: <ul style="list-style-type: none"><li>• amlodypinę: 5 mg i walsartan: 80 mg;</li><li>• amlodypinę: 5 mg i walsartan: 160 mg;</li><li>• amlodypinę: 10 mg i walsartan: 160 mg.</li></ul> Na użytek porównania pośredniego (w przypadku braku badań porównujących bezpośrednio preparat złożony i terapię substancjami wchodzącymi w jego skład podawanymi osobno): <ul style="list-style-type: none"><li>• dowolny schemat leczenia nadciśnienia tętniczego inny niż wnioskowana technologia.</li></ul>
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"><li>• redukcja ciśnienia:<ul style="list-style-type: none"><li>○ zmiany wartości ciśnienia tętniczego</li><li>○ udział pacjentów, u których zaobserwowano redukcję ciśnienia o określoną wartość, np. 10 mm Hg, 20 mm Hg</li></ul></li><li>• punkty świadczące o powikłaniach i pozwalające na ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego:<ul style="list-style-type: none"><li>○ przerost lewej komory,</li><li>○ sztywność tętnic,</li><li>○ grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej.</li></ul></li></ul> Bezpieczeństwo: wszystkie zdarzenia niepożądane, jakie raportowane były (w odnalezionych publikacjach) w trakcie terapii hipotensyjnej.
Typ badań (S)	Badania pierwotne: prospektywne, kontrolowane badania kliniczne. Efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej.



	Opracowania wtórne: prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwóch badaczy.
--	--

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

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

Strategię poszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie poszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 13.10.2017.

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

### 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym. Populacja kaukaska (lub większość populacji). <sup>1</sup>	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Badania, w których populacja kaukaska stanowi <50% uczestników.
Interwencja	Dwuskładnikowy preparat złożony: <ul style="list-style-type: none"> <li>• amlodypina + walsartan, 5 mg + 80 mg;</li> <li>• amlodypina + walsartan, 5 mg + 160 mg;</li> <li>• amlodypina + walsartan, 10 mg + 160 mg.</li> </ul>	Terapia prowadzona lekami wchodzącymi w skład preparatu złożonego, lecz podawanymi oddzielnie.* Brak informacji dotyczącej sposobu prowadzenia leczenia (czy poprzez preparat złożony czy w lekach podawanych oddzielnie). Amlodypina i walsartan, wchodzące w skład preparatu złożonego, w dawkach innych niż wnioskowane.
Komparatory**	Amlodypina i walsartan podawane jednocześnie w oddzielnych preparatach, w takich samych dawkach jak te wchodzące w skład wnioskowanego preparatu złożonego. Inne leki hipotensyjne i ich połączenia w przypadku braku badań porównujących wnioskowaną interwencję z jej składowymi w oddzielnych preparatach.	Brak komparatora innego niż preparat analogiczny do wnioskowanej interwencji, ale o innych dawkach amlodypiny i walsartanu (np. porównanie z preparatem złożonym amlodypina/walsartan 5/320 mg). Porównanie dwóch dawek wnioskowanej interwencji.
Punkty końcowe***	Redukcja ciśnienia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany wartości ciśnienia tętniczego;</li> <li>• udział pacjentów, u których zaobserwowano redukcję ciśnienia o określonej wartości, np. 10 mmHg, 20 mmHg.</li> </ul> Punkty świadczące o powikłaniach i pozwalające na ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przerost lewej komory,</li> <li>• mikroalbuminuria,</li> <li>• sztywność tętnic,</li> <li>• grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej.</li> </ul>	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia. Badania ukierunkowane na ocenę efektów innych niż hipotensyjne, np. wpływu na profil metaboliczny, poziom lipidów itp. Brak wyników wydzielonych dla wnioskowanej interwencji.
Typ badań	Badania prospektywne.	Opisy przypadków.

<sup>1</sup> Ograniczenie do populacji kaukaskiej wynika z odmiennej farmakokinetyki amlodypiny, która jest metabolizowana przez CYP3A4, którego ekspresja jest zróżnicowana etnicznie. Dodatkowo amlodypina jest substratem dla P-gp, produktu ekspresji genu ABCB1, którego polimorfizm jest również skorelowany z pochodzeniem etnicznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Komentarze/odpowiedzi na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Badania jednoramienne. Badania obserwacyjne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowej traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji. Badania opublikowane w języku innym niż polski lub angielski.

\* Ponieważ nie zidentyfikowano prac spełniających predefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia, zdecydowano o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego, co oznacza, że do przeglądu włączono prace oceniające amlodypinę w skojarzeniu z walsartanem w osobnych tabletkach i umożliwiające porównanie pośrednie z pracami zidentyfikowanymi dla wnioskowanej interwencji.

\*\* Kryterium komparatora zostało zniesione w trakcie weryfikacji prac, ponieważ nie zidentyfikowano prac spełniających to kryterium i ostatecznie zdecydowano się na próbę porównania pośredniego.

\*\*\* W zakresie bezpieczeństwa uwzględniano tylko te zdarzenia, które pojawiły się w badaniach włączonych do analizy skuteczności.

**Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród: Medline/PubMed, Cochrane, Embase).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Dowolne.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data, real world evidence</i> ) - badania, które wskazują na analizę efektywności praktycznej, oprócz wymienionych w kryteriach wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne;</li> <li>• retrospektywne;</li> <li>• obserwacyjne;</li> <li>• bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).</li> </ul>	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

## 2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.D.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (M.R.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 11). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych<sup>2</sup>. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba

<sup>2</sup> <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych, liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

## 2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie, jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,<sup>3</sup>
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień, w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

## 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągle przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference* – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

---

<sup>3</sup> Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

O ile było to możliwe, wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2016.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z preferowanym komparatorem (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.). W związku faktem, iż program RevMan przedstawia różnicę ryzyka w postaci ułamków, w przypadku metaanaliz wyniki takie zamieniono na punkty procentowe, przy czym uzyskane w ten sposób wartości, ze względu na dokładność programu RevMan, przedstawione są z dokładnością do liczb całkowitych (tj. nie ma ułamkowych części procentów). Wyróżnia to wyniki metaanaliz spośród innych wartości, przedstawionych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku.

## 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2016.

Dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, stąd nie przeprowadzono takiego porównania dla danych z zakresu bezpieczeństwa.

## 3 Wyniki przeglądu systematycznego

### 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

#### 3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii amlodypiną w połączeniu z walsartanem w pojedynczej tabletkie z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 973 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 63 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W toku weryfikacji nie zidentyfikowano prac spełniających prefefiniowane kryteria, tj. porównujących pojedynczą tabletkę złożoną z amlodypiny i walsartanu z amlodypiną i walsartanem podawanymi osobno. W związku z powyższym, rozszerzono kryteria włączenia w zakresie komparatora (patrz rozdziale 2.2) i zdecydowano o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego. Do opracowania wstępnie włączono 2 prace, które opisywały 2 RCT dotyczące zastosowania amlodypiny w połączeniu z walsartanem w pojedynczej tabletkie w analizowanej populacji. Dodatkowo, w rejestrach badań klinicznych zidentyfikowano 2 prace dotyczące zastosowania amlodypiny w połączeniu z walsartanem w pojedynczej tabletkie w analizowanej populacji, których wyniki nie zostały opublikowane w piśmiennictwie, ale które posiadały wyniki opisane na stronach rejestrów badań klinicznych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. W oparciu o analizę tych 4 prac przeprowadzono kolejną selekcję, aby zidentyfikować prace pozwalające na potencjalne porównanie pośrednie wnioskowanej technologii i zdefiniowanego komparatora. W wyniku tej weryfikacji zidentyfikowano 2 RCT dotyczące zastosowania amlodypiny w połączeniu z walsartanem w oddzielnych tabletkach w analizowanej populacji, które włączono do analizy.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa amlodypiny w połączeniu z walsartanem w pojedynczej tabletkie w analizowanej populacji włączono:

- 4 RCT dla wnioskowanej interwencji:
  - EXPLOR (Boutouyrie 2010; Boutouyrie 2014) - badanie porównujące wnioskowaną interwencję z amlodypiną w skojarzeniu z atenololem;
  - EXALT (Wright 2011; Duprez 2011) - badanie porównujące wnioskowaną interwencję z losartanem;
  - NCT01001572 - badanie porównujące wnioskowaną interwencję z walsartanem;
  - CL3-05520-006 - badanie porównujące wnioskowaną interwencję z amlodypiną w skojarzeniu z indapamidem;

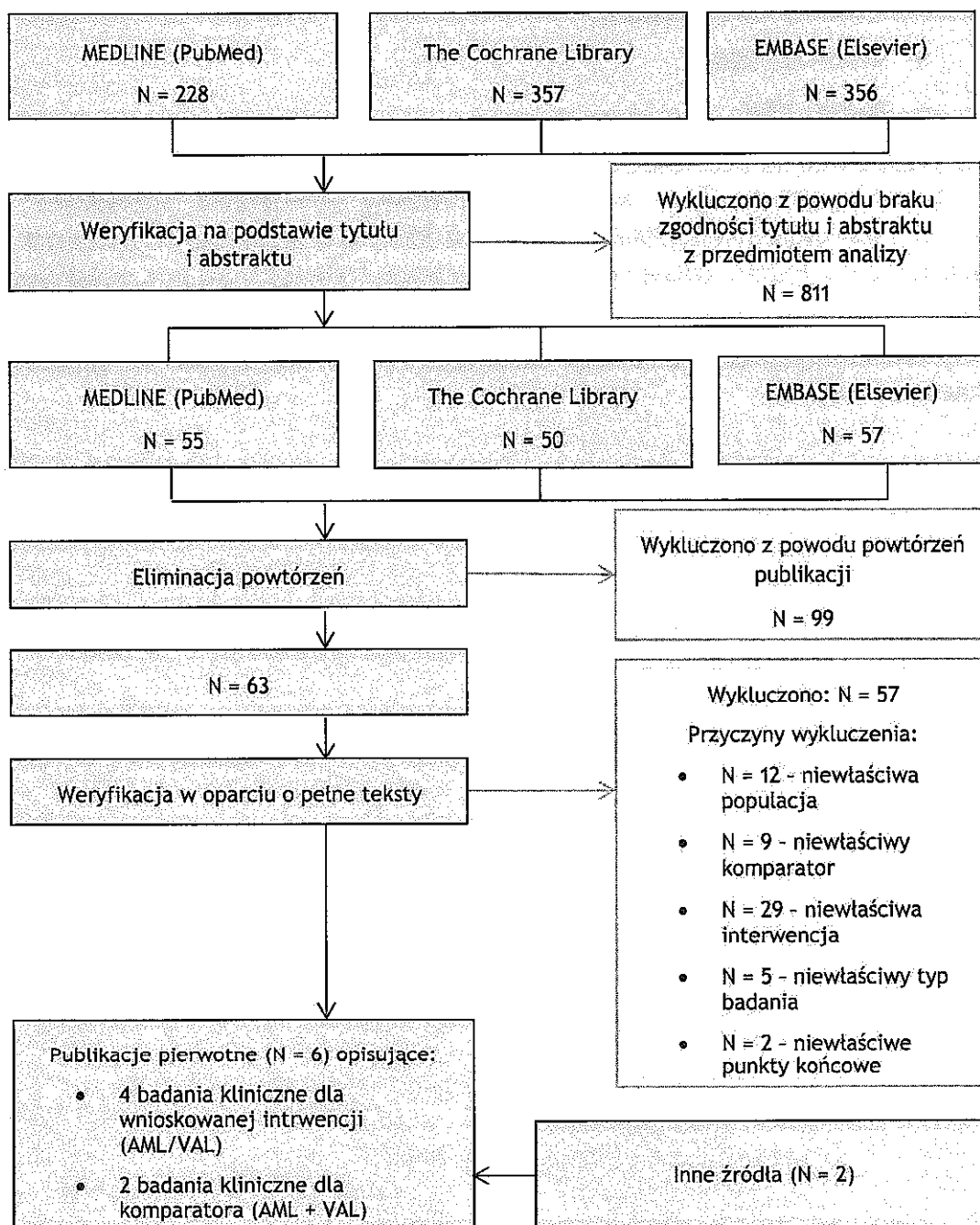


- 2 RCT dla zdefiniowanego komparatora pozwalające na porównanie pośrednie (prace porównujące amlodypinę w skojarzeniu z walsartanem w osobnych tabletkach z walsartanem w monoterapii):
  - Sinkiewicz 2009;
  - Philipp 2007.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram QUORUM [Moher 1999].



### 3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.R. i T.M.). Między analitykami dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych, 135 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu

i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 18 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Dodatkowo do przeglądu włączono jedną pracę odrzuconą w toku przeszukiwania opracowań pierwotnych. W sumie do opracowania włączono 10 prac, które opisywały 9 (11)<sup>4</sup> badań dotyczących zastosowania amlodypiny w połączeniu z walsartanem w pojedynczej tabletkie w analizowanej populacji.

Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej włączono publikacje:

- EXCITE (Assaad-Khalil 2016; Khan 2014);
- Baser 2011;
- Chang 2010;
- Eckert 2013 (badania EXPAND-O, EXPAND-M, EXPAND-D);
- Karpov 2012;
- Kızıllırmak 2013;
- Kızıllırmak 2014;
- Ram 2012;
- Ulsoy 2012.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

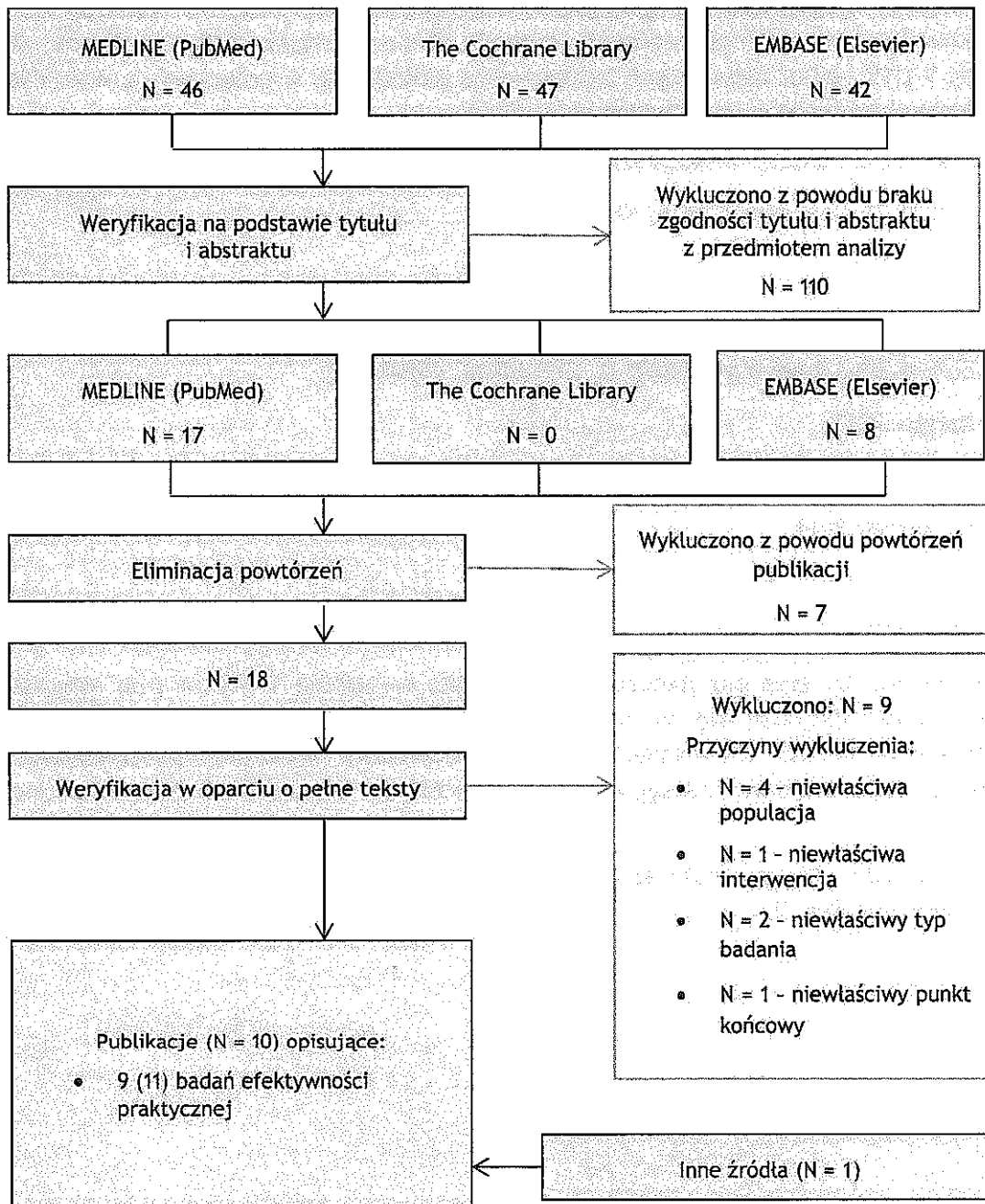
Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

---

<sup>4</sup> Badanie EXPAND składa się z 3 podbadań: EXPAND-O, EXPAND-M, EXPAND-D, które opisano w jednej publikacji.

---

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram QUORUM [Moher 1999].



### 3.1.3 Opracowania wtórne

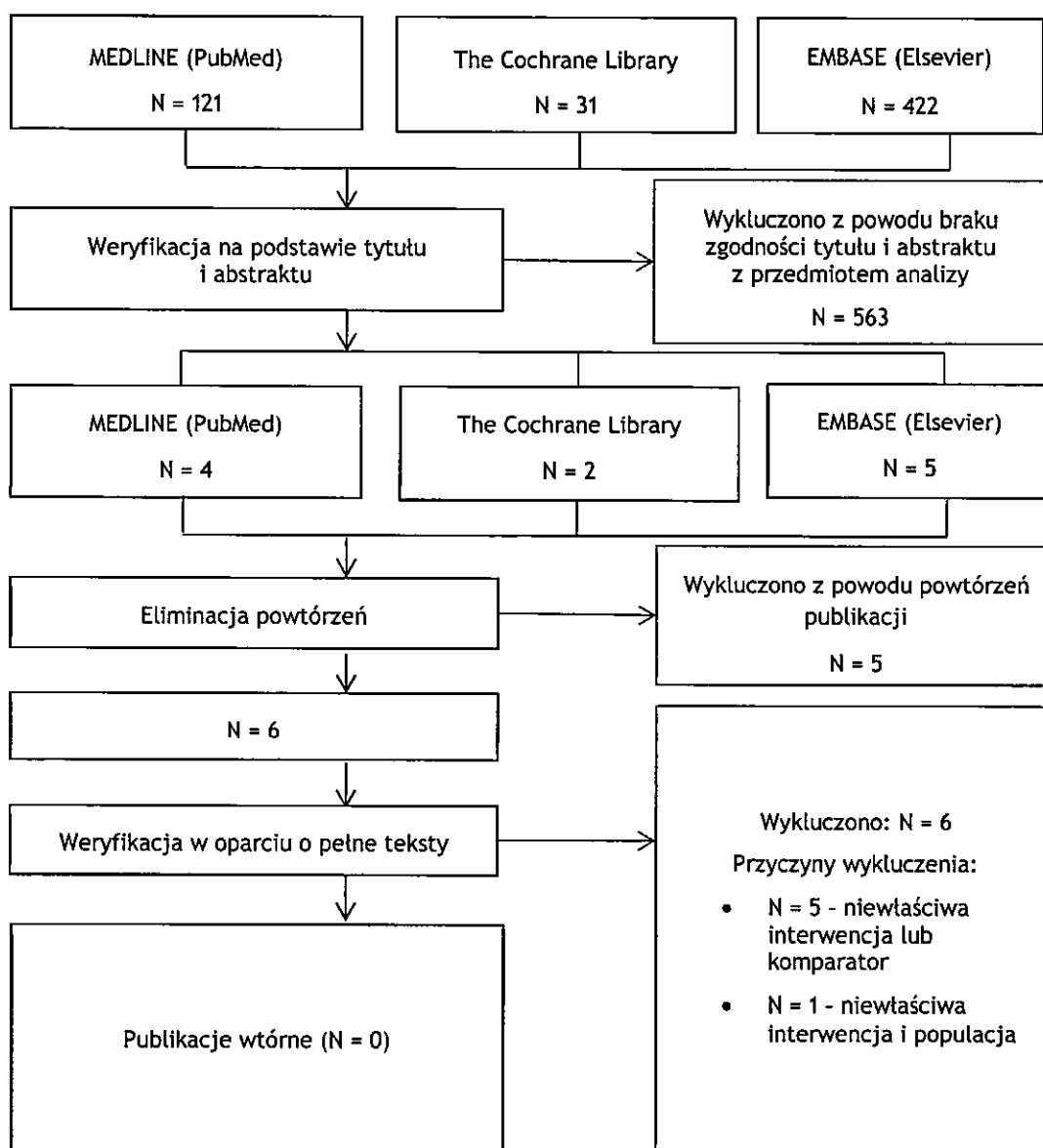
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.R. i T.M.). Między analitykami dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji nie było niezgodności. W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 574 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie, po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 5 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, w którym analizowano by skuteczność lub bezpieczeństwo amlodypiny w połączeniu z walsartanem w pojedynczej tabletkie w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych przedstawiono na Rys. 3.

**Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram QUORUM [Moher 1999].**



## 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego te kryteria.

## 3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 6 kontrolowanych badań klinicznych (4 badania dla ocenianej interwencji [EXPLOR, EXALT, NCT01001572, CL3-05520-006] oraz 2 badania dla komparatora [Philipp 2007, Sinkiewicz 2009]), które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 5 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 5. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe uwzględnione w analizie
Badania dla interwencji (amlodypina/walsartan)			
<p><b>Akronim badania:</b> EXPLOR <b>Źródło finansowania:</b> Novartis Pharma</p>	<p><b>Metoda badania:</b> badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte z zaślepieniem punktów końcowych (PROBE). <b>Interwencja:</b> Przez 8 tygodni: AML/VAL 5/80 mg. Przez kolejnych 16 tygodni: AML/VAL 10/160 mg. <b>Komparator:</b> Przez 8 tygodni: AML/ATE 5/80 mg. Przez kolejnych 16 tygodni: AML/ATE 10/100 mg. <b>Czas obserwacji:</b> 24 tygodnie. <b>Hipoteza:</b> nie określono – badanie zaprojektowano tak, by uzyskać 4 mmHg różnicy pomiędzy grupami w ocenie centralnego SBP i <math>\leq 2</math> mmHg w ocenie różnicy redukcji SBP mierzonego na ramieniu.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 do 75 lat;</li> <li>nadciśnienie pierwotne oporne na leczenie co najmniej 2 lekami należącymi do różnych klas farmakologicznych;</li> <li>wartości SBP <math>\geq 140</math> mmHg lub DBP <math>\geq 90</math> mmHg pod koniec fazy wstępnej badania (SBP <math>\geq 130</math> mmHg lub DBP <math>\geq 80</math> mmHg w przypadku chorych na cukrzycę lub niewydolności nerek).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BP kontrolowane w wyniku stosowania amlodypiny 5 mg;</li> <li>przeciwwskazania w kierunku leków stosowanych w badaniu;</li> <li>kobiety w wieku reprodukcyjnym niestosujące skutecznej metody antykoncepcyjnej;</li> <li>aktywna choroba przewlekła;</li> <li>wartości SBP <math>\geq 180</math> mmHg lub DBP <math>\geq 110</math> mmHg pod koniec fazy wstępnej badania.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b> N = 393 (ITT) Interwencja: n = 193 Komparator: n = 200</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana SBP w stosunku do wartości wyjściowej.</li> </ul> <p><b>Pozostałe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana DBP, zmiana PP w stosunku do wartości wyjściowych;</li> <li>odsetek pacjentów z kontrolą ciśnienia;</li> <li>parametry tętnicy (prędkość fali tętna, indeks augmentacji ciśnienia, indeks amplifikacji ciśnienia pulsu);</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe uwzględnione w analizie
<p>Akronim badania: EXALT Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>	<p>Metoda badania: badanie prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane aktywnie. Interwencja: AML/VAL 160/5 mg. Komparator: LOS 100 mg. W 3. tygodniu u wszystkich pacjentów (zarówno z grupy interwencji, jak i z grupy komparatora) leczenie uzupełniono HCTZ (hydrochlorotiazylem), w związku z czym do niniejszej analizy włączono jedynie wyniki uzyskane do 3 tygodnia badania. Czas obserwacji: 3 tygodnie. Hipoteza: superiority – badanie zaprojektowano, by uzyskać 5 mmHg różnicy pomiędzy grupami w ocenie centralnego MSSBP w 6. tygodniu badania.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>nadciśnienie skurczowe 2 stopnia, definiowane jako MSSBP <math>\geq 160</math> mmHg i <math>&lt; 200</math> mmHg w momencie randomizacji.</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie <math>&gt; 3</math> leków hipotensyjnych w momencie kwalifikacji do badania;</li> <li>nadciśnienie oporne na leczenie, definiowane jako BP <math>\geq 140/90</math> mmHg pomimo stosowania potrójnej (w tym jednego diuretyku) w optymalnych dawkach, nadciśnienie wtórne;</li> <li>MSSBP <math>\geq 210</math> mmHg lub MSDBP <math>\geq 110</math> mmHg w momencie kwalifikacji do badania;</li> <li>stosowanie <math>\geq 4</math> leków hipotensyjnych w ciągu ostatnich 30 dni;</li> <li>istotna choroba serca, znaczące upośledzenie funkcjonowania nerek lub wątroby;</li> <li>poziom sodu w surowicy <math>&lt; 135</math> mEq/L, potasu <math>&lt; 3,4</math> mEq/L lub <math>\geq 5,5</math> mEq/L, glikowanej <math>&gt; 9\%</math>.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów N = 488 (ITT) Interwencja: n = 241 Komparator: n = 247</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana MSSBP w 6. tygodniu w stosunku wartości wyjściowych – punkt ten, podobnie jak i pozostałe oceniane później niż w 3. tygodniu badania, w niniejszej analizie zostały pominięte.</li> </ul> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana MSSBP, MSDBP w stosunku do wartości wyjściowych w 3. tygodniu badania;</li> <li>odsetek pacjentów z kontrolą ciśnienia w 3. tygodniu badania;</li> <li>odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 3 tygodniu badania;</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p>Akronim badania: NCT01001572 Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Metoda badania: badanie prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane aktywnie. Interwencja: AML/VAL 160/5 mg. Komparator: VAL 160 mg. Czas obserwacji: 8 tygodni. Hipoteza: b.d.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat <math>&lt; 85</math> lat;</li> <li>zdiagnozowane nadciśnienie rozkurczowe: MSDBP <math>\geq 95</math> mmHg i <math>&lt; 100</math> mmHg podczas drugiej wizyty badania oraz MSDBP <math>\geq 90</math> mmHg i <math>&lt; 110</math> mmHg podczas rozpoczęcia podwójnie zaślepionej fazy badania.</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka postać nadciśnienia tętniczego;</li> <li>dowody na obecność wtórnej postaci nadciśnienia;</li> <li>nadciśnienie złośliwe;</li> <li>podawanie jakichkolwiek leków wskazanych w leczeniu nadciśnienia po pierwszej wizycie badania;</li> <li>umiarkowana lub złośliwa retinopatia;</li> </ul>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana MSDBP w stosunku do wartości wyjściowej.</li> </ul> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana MSSBP w stosunku do wartości wyjściowej;</li> <li>odsetek pacjentów z kontrolą ciśnienia DBP;</li> <li>odsetek pacjentów z kontrolą ciśnienia ogółem;</li> <li>odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie;</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe uwzględnione w analizie
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• znane lub podejrzewane przeciwwskazania, w tym alergią lub nadwrażliwością na blokery receptora angiotensyny II (ARB), blokery kanału wapniowego (CCB) lub leki o podobnych strukturach chemicznych;</li> <li>• choroby przebyte w przeszłości m.in. encefalopatia nadciśnieniowa, incydent naczyniowo-mózgowy lub przemijający atak niedokrwienny, zawał mięśnia.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów N = 654 (ITT) Interwencja: n = 329 Komparator: n = 325</p>	
<p>Akronim badania: CL3-05520-006 Źródło finansowania: Institut de Recherches Internationales Servier</p>	<p><b>Metoda badania:</b> badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie.</p> <p><b>Interwencja:</b> AML/VAL 5/80 mg z możliwością zwiększenia dawki do 5/160 mg na 6. wizycie (dawkę zwiększano pacjentom z SBP <math>\geq 140</math> i <math>&lt; 180</math> mmHg i/lub z DBP <math>\geq 90</math> i <math>&lt; 110</math> mmHg).</p> <p><b>Komparator:</b> IND/AML 1,5/5 mg z możliwością zwiększenia dawki do 1,5/10 mg na 6. wizycie (dawkę zwiększano pacjentom z SBP <math>\geq 140</math> i <math>&lt; 180</math> mmHg i/lub z DBP <math>\geq 90</math> i <math>&lt; 110</math> mmHg).</p> <p><b>Czas obserwacji:</b> 12 tygodni. <b>Hipoteza:</b> superiority – badanie miało na celu wykazanie wyższości IND/AML nad AML/VAL.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni lub kobiety o dowolnym pochodzeniu etnicznym;</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• potwierdzone niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci leczeni z powodu nadciśnienia więcej niż jednym lekiem przeciwnadciśnieniowym stosowanym w monoterapii w momencie selekcji do badania;</li> <li>• nadciśnienie tętnicze, o którym wiadomo, że jest oporne na terapię sartanami, diuretykami i inhibitorami kanałów wapniowych lub przeciwwskazaniami do leczenia nimi;</li> <li>• nietolerancja którejkolwiek z badanych substancji;</li> <li>• objawy lub podejrzenie wtórnego nadciśnienia tętniczego;</li> <li>• nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;</li> <li>• obrzęk limfatyczny lub obrzęk nóg (obustronny);</li> <li>• niedociśnienie ortostatyczne w momencie włączenia do badania;</li> <li>• pozytywny wynik testu ciążowego lub brak dostępu do wyniku.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów N = 473 (ITT)</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana skurczowego ciśnienia krwi w stosunku do wartości wyjściowych (w oparciu o pomiar w pozycji leżącej).</li> </ul> <p><b>Pozostałe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe uwzględnione w analizie
		Interwencja: n = 236 Komparator: n = 237	
<b>Badania dla komparatora (amlodypina + walsartan)</b>			
<p><b>Akronim badania:</b> Philipp 2007 <b>Źródło finansowania:</b> b.d.</p>	<p><b>Metoda badania:</b> badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie. <b>Interwencja:</b> AML/VAL 5/160 mg. <b>Komparator:</b> VAL 160 mg (w Philipp 2007 analizowano również inne schematy leczenia, ale jedynie schemat wymieniony powyżej wykorzystano na użytek porównania pośredniego). <b>Czas obserwacji:</b> 8 tygodni. <b>Hipoteza:</b> nie określono – badanie zaprojektowano tak, by uzyskać 3,5 mmHg oraz 3,3 mmHg różnicy pomiędzy grupami w ocenie zmiany MSDBP względem wartości wyjściowej.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &gt;18 lat;</li> <li>• łagodne do umiarkowanego pierwotne nadciśnienie tętnicze (MSDBP <math>\geq 95</math> i &lt;110 mmHg);</li> <li>• kobiety musiały być w okresie posmenopauzalnym przez rok przed włączeniem do badania lub być po zabiegu sterylizacji chirurgicznej lub stosować skuteczną metodę antykoncepcji (inną niż hormonalne środki antykoncepcyjne).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka postać nadciśnienia (MSDBP <math>\geq 110</math> mmHg lub MSSBP <math>\geq 180</math> mmHg);</li> <li>• nadciśnienie wtórne;</li> <li>• choroby przebyte w przeszłości m. in. encefalopatia nadciśnieniowa, incydent naczyniowo-mózgowy;</li> <li>• niewydolność serca, blok serca drugiego lub trzeciego stopnia, dławica piersiowa, znacząca arytmia lub choroba zastawkowa serca, znacząca choroba nerek, wątroby lub trzustki, cukrzyca wymagająca leczenia insuliną lub źle kontrolowana cukrzyca typu 2 (hemoglobina glikozylowana na czczo &gt;8% podczas pierwszej wizyty);</li> <li>• jednoczesne stosowanie leków, o których wiadomo, że znacząco wpływają na BP.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów N = 255 (ITT) Interwencja: n = 127 Komparator: n = 128</p>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana MSDBP w stosunku do wartości wyjściowej.</li> </ul> <p><b>Pozostałe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana MSSBP w stosunku do wartości wyjściowej;</li> <li>• odsetek pacjentów z odpowiedzialnością na leczenie.</li> </ul>
<p><b>Akronim badania:</b> Sinkiewicz 2009 <b>Źródło finansowania:</b> Novartis Pharma</p>	<p><b>Metoda badania:</b> badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie. <b>Interwencja:</b> AML/VAL 5/160 mg. <b>Komparator:</b> VAL 160 mg</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• łagodne do umiarkowanego pierwotne nadciśnienie tętnicze (średnie DBP <math>\geq 95</math> i &lt;110 mmHg);</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana MSDBP w stosunku do wartości wyjściowej.</li> </ul> <p><b>Pozostałe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana MSSBP w stosunku do wartości wyjściowej;</li> <li>• odsetek pacjentów z kontrolą ciśnienia DBP;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe uwzględnione w analizie
	<p>(w Sinkiewicz 2009 analizowano również inne schematy leczenia, ale jedynie schemat wymieniony powyżej wykorzystano na użytek porównania pośredniego).</p> <p>Czas obserwacji: 8 tygodni.</p> <p>Hipoteza: nie określono – badanie zaprojektowano tak, by uzyskać 3 mmHg różnicy pomiędzy grupami w ocenie zmiany MSDBP względem wartości wyjściowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety musiały być w okresie posmenopauzalnym przez rok przed włączeniem do badania lub być po zabiegu sterylizacji chirurgicznej lub stosować skuteczną metodę antykoncepcji (inną niż hormonalne środki antykoncepcyjne).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka postać nadciśnienia (DBP <math>\geq</math> 110 mmHg i/lub SBP <math>\geq</math> 180 mmHg);</li> <li>• nadciśnienie wtórne;</li> <li>• choroby przebyte w przeszłości m.in. encefalopatia nadciśnieniowa, incydent naczyniowo-mózgowy;</li> <li>• niewydolność serca, blok serca drugiego lub trzeciego stopnia, dławica piersiowa, znacząca arytmia lub choroba zastawkowa serca, znacząca choroba nerek, wątroby lub trzustki, cukrzyca wymagająca leczenia insuliną lub źle kontrolowana cukrzyca typu 2 (hemoglobina glikozylowana <math>&gt;</math> 7% w momencie włączenia do badania);</li> <li>• znane lub podejrzewane przeciwwskazania lub nadwrażliwość na ARB lub CCB;</li> <li>• kobiety w ciąży lub karmiące;</li> <li>• jednoczesne stosowanie leków, o których wiadomo, że znacząco wpływają na BP.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów N = 630 (ITT) Interwencja: n = 322 Komparator: n = 308</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie.</li> </ul>

AML – amlodypina; VAL – walsartan; ATE – atenolol; SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*); DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); BP – ciśnienie krwi (ang. *blood pressure*); PP – ciśnienie pulsu (ang. *pulse pressure*); LOS – losartan; MSSBP – średnie skurczowe ciśnienie krwi mierzone na siedząco (ang. *mean seated systolic blood pressure*); MSDBP – średnie rozkurczowe ciśnienie krwi mierzone na siedząco (ang. *mean seated diastolic blood pressure*); ARB – antagonisty receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blockers*); CCB – antagonisty kanału wapniowego (ang. *calcium channel blockers*); IND – indapamid.

### 3.4 Ocena jakości informacji

Oceny jakości danych wg skali opisowej Cochrane dokonano dla uwzględnionych w analizie badań RCT, tj.:

- 4 badań dla ocenianej interwencji:

- EXPLOR (Boutouyrie 2010 i Boutouyrie 2014);
- EXALT (Wright 2011 i Duprez 2011);
- NCT01001572;
- CL3-05520-006;
- 2 badań dla komparatora:
  - Philipp 2007;
  - Sinkiewicz 2009.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badania EXPLOR określono jako wysokie, przy czym wynika to głównie ze stosunkowo nietypowej konstrukcji badania (typu PROBE, ang. *prospective, randomized, blinded endpoint*). Badanie miało charakter otwarty (ang. *open label*), przy zaślepieniu oceny punktów końcowych (opis dotyczy wyników tonometrii aplanacyjnej), w związku z czym ryzyko związane z zaślepieniem badaczy i pacjentów określono jako wysokie, zaś ryzyko związane z zaślepieniem oceny efektów jako niskie). Choć badanie EXPLOR określono jako randomizowane, w żadnej ze zidentyfikowanych publikacji (Boutouyrie 2010 i Boutouyrie 2014) nie opisano metodyki randomizacji i ukrycia kodu randomizacji, przez co ryzyko błędu systematycznego związanego z tymi parametrami określono jako nieznane. Ryzyko związane z niekompletnością danych określono jako niskie, gdyż choć istnieją różnice w liczbie pacjentów i powodach nieukończenia badania, to są one stosunkowo niewielkie i raczej na niekorzyść wnioskowanej interwencji (więcej pacjentów przerwało badanie w grupie komparatora, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych). Ryzyko związane z selektywnym raportowaniem uznano za nieznane, gdyż choć nie zidentyfikowano wyników analizowanych parametrów zmierzonych dla tętnicy udowej, to miały one raczej drugorzędne znaczenie w badaniu.

Badania EXALT, NCT01001572 oraz CL3-05520-006 cechowało nieznane ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Ogólna ocena była związana przede wszystkim z brakiem informacji na temat metody, przy użyciu której przeprowadzono randomizację badań oraz sposobu ukrycia kodu randomizacji. W związku z tym, że wszystkie powyżej wymienione badania są badaniami z podwójnie ślełą próbą, ryzyko związane z zaślepieniem badaczy i pacjentów określono jako niskie. W żadnym z badań nie zaznaczono, czy wyniki były oceniane przez zaślepienie osoby, jednak ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych (przede wszystkim punkty końcowe o charakterze obiektywnym, tj. wyniki pomiarów), ryzyko błędu wynikające z braku lub niepoprawnego zaślepienia oceny efektów określono jako nieznane. Różnice w liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz powody nieukończenia badania były zbilansowane pomiędzy porównywanymi grupami. Analizę wyników we właściwie zdefiniowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) przeprowadzono jedynie w przypadku badania EXALT oraz w przypadku analizy bezpieczeństwa w badaniu NCT01001572. W przypadku badań NCT01001572 (analiza skuteczności) oraz CL3-05520-006 (analiza skuteczności i bezpieczeństwa), analizy przeprowadzono w nieco mniejszych grupach pacjentów, przy czym autorzy wyjaśnili swoje postępowanie, tj. analizę skuteczności przeprowadzono w grupie pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku i mieli określoną wartość wyjściową oraz

co najmniej jedną dodatkową wartość pomiaru ciśnienia krwi. Natomiast analizę bezpieczeństwa w przypadku badania CL3-05520-006 przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ryzyko związane z niekompletnością danych określono jako niskie. We wszystkich badaniach ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem (relacja między zadeklarowanymi w projekcie badania punktami końcowymi a faktycznie zaraportowanymi) określono jako niskie.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badań Philipp 2007 oraz Sinkiewicz 2009 określono jako nieznanne. W przypadku obu badań, podano metodę randomizacji pozwalającą na przypadkowe umieszczenie pacjentów w poszczególnych grupach, tj. randomizacja wykonana za pomocą zwalidowanego, automatycznego systemu (niskie ryzyko błędu). W żadnym z badań nie opisano metody ukrycia kodu randomizacji, dlatego też ryzyko błędu wynikające z niepoprawnego ukrycia kodu randomizacji określono jako nieznanne. W związku z tym, że zarówno badanie Philipp 2007, jak i Sinkiewicz 2009 są badaniami z podwójnie ślełą próbą, ryzyko związane z zaślepieniem badaczy i pacjentów określono jako niskie. Ponadto, w przypadku badania Philipp 2007, autorzy podkreślili, że osoby oceniające wyniki również były zaślepione względem stosowanych interwencji, w związku z czym ryzyko błędu wynikające z braku lub niepoprawnego zaślepienia oceny efektów określono jako niskie. W przypadku badania Sinkiewicz 2009 autorzy nie zaznaczyli, czy wyniki były oceniane przez zaślepienie osoby, jednak ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych (przede wszystkim punkty końcowe o charakterze obiektywnym, tj. wyniki pomiarów), ryzyko błędu wynikające z braku lub niepoprawnego zaślepienia oceny efektów dla powyższego badania określono jako nieznanne. Różnice w liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz powody nieukończenia badania były zbilansowane pomiędzy porównywanymi grupami (w badaniu Philipp 2007 nie raportowano, ilu pacjentów z grupy AML/VAL 5/160 mg, a ilu pacjentów z grupy VAL 160 mg nie ukończyło badania, a podano jedynie ogólną liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania we wszystkich grupach terapeutycznych łącznie. Autorzy podkreślili przy tym, że przyczyny oraz liczba pacjentów, którzy przerwali badanie były zbilansowane pomiędzy porównywanymi grupami oraz wymienili grupy terapeutyczne, w których więcej pacjentów przerwało leczenie względem pozostałych grup (pacjenci z grupy AML/VAL 5/160 mg oraz VAL 160 mg nie zostali wymienieni). Ponadto, zarówno w przypadku badania Philipp 2007, jak i Sinkiewicz 2009, analizę wyników przeprowadzono we właściwie zdefiniowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ryzyko związane z niekompletnością danych określono jako niskie. We wszystkich badaniach ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem (relacja między zadeklarowanymi w projekcie badania punktami końcowymi a faktycznie zaraportowanymi) określono jako niskie.

### **3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Analizę oparto na 6 badaniach RCT zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym:

- badania dla interwencji: EXALT, EXPLORE oraz dwa nieopublikowane badania (NCT01001572 i CL3-05520-006);
- badania dla komparatora: Philipp 2007 i Sinkiewicz 2009.

Ze względu na brak badań, które w sposób bezpośredni porównywałyby lek skojarzony składający się z amlodypiny i walsartanu z preferowanym schematem opcjonalnym, tj. amlodypiną i walsartanem podawanymi w dwóch oddzielnych preparatach, zdecydowano się przedstawić wszystkie zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia, w których interwencje stanowiło leczenie skojarzone amlodypiną i walsartanem w jednej tabletkie. Dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie z amlodypiną i walsartanem podawanymi w dwóch oddzielnych preparatach przy użyciu wspólnego komparatora w postaci walsartanu w monoterapii, co może nieco obniżyć jakość uzyskanych wyników.

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach jako główne kryterium włączenia do badania stosowano diagnozę pierwotnego nadciśnienia tętniczego. W przypadku badań EXPLORE, NCT01001572, CL3-05520-006 oraz Sinkiewicz 2009 uwzględniono pacjentów po niepowodzeniu monoterapii walsartanem lub amlodypiną (wyjątek stanowią badania EXALT oraz Philipp 2007, w których nie stosowano powyższego kryterium włączenia), co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem. Podsumowując, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia nadciśnienia tętniczego [APD Dipperam]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii. Punkty końcowe były spójne pomiędzy badaniami włączonymi do analizy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, była zmiana wartości ciśnienia względem wartości wyjściowej – ten punkt pozwala na obiektywne stwierdzenie odpowiedzi, jest to punkt istotny z punktu widzenia pacjenta oraz lekarza; wybór takich punktów w opinii analityków jest zasadny, i zgodny z wnioskami płynącymi z wytycznych oraz z APD.

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako relatywnie wysoką.

## 4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia prowadzonego przy użyciu dwulekowego preparatu złożonego z amlodypiny i walsartanu i technologii opcjonalnych. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

Ze względu na różnice pomiędzy badaniami, szczególnie w zakresie uwzględnionych technologii opcjonalnych, zdecydowano się przedstawić wyniki oddzielnie dla każdego z badań.

Analizowano wyłącznie dane dotyczące zarejestrowanych dawek preparatu zawierającego amlodypinę i walsartan.

### 4.1 Skuteczność leczenia

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia preparatem skojarzonym zawierającym amlodypinę i walsartan i dostępnych technologii opcjonalnych.

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów z kontrolą ciśnienia krwi;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie;
- odsetek pacjentów z obrzękami obwodowymi;
- zmiana wartości skurczowego ciśnienia krwi (SBP, ang. *systolic blood pressure*);
- zmiana wartości rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP, ang. *diastolic blood pressure*);
- zmiana wartości ciśnienia pulsu (PP, ang. *pulse pressure*);
- zmiana wartości amplifikacji ciśnienia pulsu;
- zmiana wartości indeksu augmentacji ciśnienia (Aix);
- zmiana wartości indeksu augmentacji ciśnienia przy wartości tętna równej 75 bpm (Aix@75);
- zmiana średniej wartości ciśnienia krwi (BP, ang. *blood pressure*);
- zmiana wartości prędkości fali tętna szyjno-udowego (CF-PWV, ang. *carotid-femoral pulse wave velocity*).<sup>5</sup>

#### 4.1.1 Porównania bezpośrednie

W pierwszym etapie przedstawiono wszystkie zidentyfikowane badania kontrolowane, w których interwencją było jednotabletkowe połączenie amlodypiny i walsartanu w zarejestrowanych dawkach. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dwa badania opublikowane, dodatkowo zidentyfikowano dwa nieopublikowane badania w toku

---

<sup>5</sup> Odstąpiono od analizy zmiany wartości tętna (HR, ang. *heart rate*) jeśli po stronie komparatorów znajdował się lek wybiórczo wpływający na ten parametr (patrz aneks 8);

przeszukiwania rejestrów badań klinicznych. Dwa z badań porównują interwencję z innymi schematami dwulekowymi, natomiast pozostałe dwa - z monoterapią.

Ogółem, przedstawiono wyniki dla badań:

- EXALT (amlodypina/walsartan vs losartan);
- EXPLOR (amlodypina/walsartan vs amlodypina/atenolol);
- NCT01001572 (amlodypina/walsartan vs walsartan);
- CL3-05520-006 (amlodypina/walsartan vs amlodypina/indapamid).

#### 4.1.1.1 Badanie EXALT

W badaniu EXALT porównywano połączenie walsartanu i amlodypiny w dawce 160/5 mg z monoterapią losartanem w dawce 100 mg.

W przypadku badania EXALT analizowano wyniki wyłącznie dla 3. tygodnia analizy ze względu na fakt, iż po 3 tygodniach w obu grupach dotaczana była terapia hydrochlorotiazylem (HCTZ).

Wyniki pochodzą z publikacji do badania - Wright 2011 - oraz ze strony internetowej rejestru clinicaltrials.gov skąd uwzględniono te wyniki, których nie zidentyfikowano w danych literaturowych.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających kontrolę ciśnienia krwi oraz odpowiedź na leczenie w 3. tygodniu analizy odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących połączenie walsartanu z amlodypiną w odniesieniu do losartanu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W przypadku odsetka pacjentów z obrzękami obwodowymi, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Badanie EXALT - zmienne binarne - 3. tydzień.

Punkt końcowy	AML/VAL n/N (%)	LOS n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Kontrola ciśnienia	74/241 (30,7%)	38/247 (15,4%)	2,44 (1,57; 3,79)	0,0001	15,32 (7,96; 22,68)	<0,0001	6,53 (4,41; 12,56)
Odpowiedź na leczenie	157/241 (65,1%)	85/247 (34,4%)	3,56 (2,45; 5,17)	<0,0001	30,73 (22,29; 39,18)	<0,0001	3,25 (2,55; 4,49)
Obrzęki obwodowe przed lub podczas odpowiedniej wizyty	2/241 (0,8%)	2/247 (0,8%)	1,03 (0,14; 7,34)	0,9803	0,02 (-1,58; 1,62)	0,9803	-

AML/VAL - amlodypina/walsartan; LOS - losartan; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

W zakresie zmian wartości ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej w 3. tygodniu analizy odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących połączenie walsartanu z amlodypiną w odniesieniu do losartanu, zarówno w przypadku pomiaru ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego. Wyniki przedstawiono w Tab. 7.

**Tab. 7. Badanie EXALT - zmienne ciągłe - 3. tydzień.**

Punkt końcowy	AML/VAL			LOS			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
MSSBP (mm Hg)	241	-24,00	b.d.*	247	-14,80	b.d.*	-9,20 (-14,65; -3,75)	0,0010
MSDBP (mm Hg)	241	-9,80	b.d.*	247	-4,80	b.d.*	-5,00 (-7,96; -2,04)	0,0010

AML/VAL - amlodypina/walsartan; LOS - losartan; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); MSSBP - skurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej (ang. *Mean Seated Systolic Blood Pressure*); MSDBP - rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej (ang. *Mean Seated Diastolic Blood Pressure*); b.d. - brak danych.

\* W publikacji nie zidentyfikowano wartości parametrów zmienności dla tych punktów końcowych. Różnicę efektu wyliczono w oparciu o wartość istotności statystycznej dla różnicy między grupami raportowaną w tekście publikacji. ponieważ wartość w badaniu raportowano jako  $p < 0,001$  - na potrzeby niniejszej analizy przyjęto konserwatywne założenie, w myśl którego wartość  $p$  jest równa 0,001.

#### 4.1.1.2 Badanie EXPLOR

W badaniu EXPLOR porównywano połączenie walsartanu i amlodypiny z połączeniem amlodypiny i atenololu. Do 8. tygodnia analizy pacjenci otrzymywali dawki:

- amlodypina/walsartan: 5/80 mg;
- amlodypina/atenolol 5/50 mg.

Po 8. tygodniu analizy dawka u wszystkich pacjentów była zwiększana dwukrotnie na okres kolejnych 16 tygodni:

- amlodypina/walsartan: 10/160 mg;
- amlodypina/atenolol 10/100 mg.

Dane dotyczące skuteczności pochodzą z publikacji do badania - Boutouyrie 2010 - oraz suplementu do publikacji. Dodatkowo dane uzupełniono o wyniki opublikowane na stronie internetowej rejestru clinicaltrials.gov skąd uwzględniono te wyniki, których nie zidentyfikowano w danych literaturowych.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających kontrolę ciśnienia zarówno w 8., jak i 24. tygodniu nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

**Tab. 8. Badanie EXPLOR - zmienne binarne - 8. i 24. tydzień.**

Badanie	AML/VAL n/N (%)	AML/ATE n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
8. tydzień							
Kontrola ciśnienia	91/193 (47,2%)	86/200 (43,0%)	1,18 (0,79; 1,76)	0,4085	4,15 (-5,68; 13,98)	0,4081	-
24. tydzień							
Kontrola ciśnienia	108/193 (56,0%)	118/200 (59,0%)	0,88 (0,59; 1,32)	0,5421	-3,04 (- 12,81; 6,73)	0,5419	-

AML/VAL - amlodypina/walsartan; AML/ATE - amlodypina/atenolol; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

W 8. tygodniu analizy odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących połączenie walsartanu z amlodypiną w odniesieniu do schematu opcjonalnego



w zakresie zmiany wartości indeksu augmentacji ciśnienia krwi. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami pod względem zmiany wartości ciśnienia skurczowego.

W 24. tygodniu analizy, w zakresie parametrów z tętnicy głównej, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść amlodypiny i walsartanu pod względem zmiany wartości ciśnienia skurczowego krwi, zmiany wartości ciśnienia pulsu, zmiany wartości indeksu augmentacji ciśnienia krwi, w tym zmiany wartości indeksu augmentacji ciśnienia krwi podczas częstości akcji serca równej 75 bpm oraz amplifikacji ciśnienia pulsu. Istotny statystycznie wynik na niekorzyść interwencji odnotowano pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi. W przypadku zmiany wartości prędkości fali tętna szyjno-udowego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W zakresie ciśnienia krwi mierzonego na ramieniu w 24. tygodniu analizy odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji pod względem zmiany wartości ciśnienia skurczowego oraz zmiany wartości ciśnienia pulsu. Pod względem ciśnienia rozkurczowego i średniego ciśnienia krwi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W przypadku pomiarów z poziomu tętnicy szyjnej wykonywanych w 24. tygodniu analizy odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść amlodypiny i walsartanu pod względem zmiany wartości indeksu augmentacji ciśnienia krwi, w tym zmiany wartości indeksu augmentacji ciśnienia krwi podczas częstości akcji serca równej 75 bpm. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie pozostałych pomiarów, tj. ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi oraz ciśnienia pulsu.

W przypadku pomiaru ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi oraz ciśnienia pulsu dokonywanego w warunkach ambulatoryjnych w 24. tygodniu analizy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi schematami terapeutycznymi w zakresie zmiany wartości ciśnienia skurczowego krwi oraz ciśnienia pulsu. Odnotowano natomiast istotną statystycznie różnicę na niekorzyść leczenia amlodypiną i walsartanem pod względem zmiany wartości ciśnienia rozkurczowego.

Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

**Tab. 9. Badanie EXPLOR - zmienne ciągłe - 8. i 24. tydzień.**

Badanie	AML/VAL			AML/ATE			Różnica efektu	
	N <sup>^</sup>	Średnia	SD	N <sup>^</sup>	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
<b>8. tydzień<sup>#</sup></b>								
Alx (%)	181	-2,21	10,49	187	3,61	10,39	-5,82 (-7,95; -3,69)	<0,0001
SBP (mmHg)	183	-10,92	15,96	189	-8,30	15,40	-2,62 (-5,81; 0,57)	0,1082
<b>24. tydzień<sup>###</sup></b>								
<b>Pomiar aortalny</b>								
SBP (mmHg)	176	-13,70	1,15	178	-9,70	1,09	-4,00 (-4,23; -3,77)	<0,0001
DBP (mmHg)	176	-7,92	0,76	178	-8,11	0,73	0,19 (0,03; 0,35)	0,0170
PP (mmHg)	176	-5,51	0,65	178	-1,77	0,63	-3,74 (-3,87; -3,61)	<0,0001
Alx (%)	176	-4,10	0,72	178	2,40	0,70	-6,50 (-6,65; -6,35)	<0,0001
Alx@75 (%)	176	-5,65	0,84	178	-2,81	0,84	-2,84 (-3,02; -2,66)	<0,0001
Amplifikacja PP	176	0,05	0,13	178	-0,05	0,13	0,10 (0,07; 0,13)	<0,0001

Badanie	AML/VAL			AML/ATE			Różnica efektu	
	N <sup>^</sup>	Średnia	SD	N <sup>^</sup>	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
CF-PWV (m/s)	176	-0,98	0,18	178	-0,95	0,17	-0,03 (-0,07; 0,01)	0,1079
Ciśnienie krwi mierzone w ramieniu								
SBP (mmHg)	176	-12,90	1,14	178	-11,80	1,11	-1,10 (-1,33; -0,87)	<0,0001
Średnie BP (mm Hg)	176	-10,10	0,94	178	-10,10	0,91	0,00 (-0,19; 0,19)	1,0000
DBP (mmHg)	176	-7,85	0,70	178	-7,94	0,68	0,09 (-0,05; 0,23)	0,2207
PP (mmHg)	176	-5,02	0,71	176	-3,66	0,70	-1,36 (-1,51; -1,21)	<0,0001
Pomiar z tętnicy szyjnej								
SBP (mmHg)	193*	-14,80	20,01	200*	-11,20	18,95	-3,60 (-7,46; 0,26)	0,0680
DBP (mmHg)	193*	-7,24	10,00	200*	-8,24	10,04	1,00 (-0,98; 2,98)	0,3233
PP (mmHg)	193*	-5,66	12,92	200*	-4,02	12,73	-1,64 (-4,18; 0,90)	0,2058
Alx (%)	193*	-5,64	13,89	200*	2,25	13,86	-7,89 (-10,63; -5,15)	<0,0001
Alx@75 (%)	193*	-5,61	11,67	200*	-2,81	11,88	-2,80 (-5,13; -0,47)	0,0189
Pomiar w warunkach ambulatoryjnych								
SBP (mmHg)	183	-14,49	14,61	185	-16,94	14,55	2,45 (-0,53; 5,43)	0,1079
DBP (mmHg)	183	-8,17	9,74	185	-10,45	9,66	2,28 (0,30; 4,26)	0,0247
PP (mmHg)	183	-6,32	0,81	185	-6,48	0,81	0,16 (-0,01; 0,33)	0,0589

AML/VAL - amlodypina/walsartan; AML/ATE - amlodypina/atenolol; Alx - indeks augmentacji ciśnienia (ang. *augmentation index*); SBP - skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*); DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); PP - ciśnienie pulsu (ang. *pulse pressure*); CF-PWV - prędkość fali tętna szyjno-udowego (ang. *carotid-femoral pulse wave velocity*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*).

\* Przez okres 8 pierwszych tygodni badania pacjenci otrzymywali leczenie w dawkach: amlodypina/walsartan: 5/80 mg, amlodypina/atenolol: 5/50 mg. <sup>##</sup> Podczas analizy danych dla 24. tygodnia badania należy mieć na uwadze, że przez okres 8 pierwszych tygodni badania pacjenci otrzymywali leczenie w dawkach: amlodypina/walsartan: 5/80 mg, amlodypina/atenolol: 5/50 mg, a następnie dawki były zwiększane dwukrotnie do wartości: amlodypina/walsartan: 10/160 mg, amlodypina/atenolol 10/100 mg i utrzymane przez 16 następných tygodni.

^ Ze względu na brak raportowania liczby pacjentów, u których oceniano dane punkty końcowe w publikacji do badania EXPLOR, tam, gdzie było to możliwe, liczebności przyjęto na podstawie danych z rejestru clinicaltrials.gov.

\* W tekście publikacji oraz w suplemencie do publikacji brak jest danych na temat liczebności populacji, w jakiej analizowano dane punkty końcowe, z tego względu przyjęto liczebności pacjentów randomizowanych do poszczególnych grup w badaniu EXPLOR.

#### 4.1.1.3 Badanie NCT01001572

Nieopublikowane badanie NCT01001572 zidentyfikowano w toku przeszukiwania bazy clinicaltrials.gov. W badaniu porównano dwie grupy: dwulekowej terapii walsartanem i amlodypiną w dawce 160/5 mg oraz monoterapii walsartanem w dawce 160 mg.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź pod względem wartości rozkurczowego ciśnienia krwi, kontrolę rozkurczowego ciśnienia krwi oraz kontrolę ciśnienia krwi ogółem w 8. tygodniu analizy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących amlodypinę z walsartanem w odniesieniu do walsartanu w monoterapii, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 10.

**Tab. 10. Badanie NCT01001572 - zmienne binarne - 8. tydzień.**

Badanie	AML/VAL n/N (%)	VAL n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odpowiedź pod względem DBP	230/328 (70,1%)	170/323 (52,6%)	2,11 (1,53; 2,91)	<0,0001	17,49 (10,13; 24,85)	<0,0001	5,72 (4,02; 9,87)
Kontrola DBP	216/328 (65,9%)	164/323 (50,8%)	1,87 (1,36; 2,56)	0,0001	15,08 (7,59; 22,57)	0,0001	6,63 (4,43; 13,17)
Kontrola BP ogółem	201/328 (61,3%)	127/323 (39,3%)	2,44 (1,78; 3,35)	<0,0001	21,96 (14,47; 29,46)	<0,0001	4,55 (3,39; 6,91)

AML/VAL - amlodypina/walsartan; VAL - walsartan; DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); BP - ciśnienie krwi (ang. *blood pressure*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

W zakresie zmiennych ciągłych, zarówno pod względem ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego mierzonego w pozycji siedzącej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących amlodypinę z walsartanem w odniesieniu do walsartanu w monoterapii. Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

**Tab. 11. Badanie NCT01001572 - zmienne ciągłe - 8. tydzień.**

Badanie	AML/VAL			VAL			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
MSDBP (mmHg)	328	-10,30	7,06	323	-6,60	7,19	-3,70 (-4,79; -2,61)	<0,0001
MSSBP (mmHg)	328	-14,90	11,05	323	-7,00	10,96	-7,90 (-9,59; -6,21)	<0,0001

AML/VAL - amlodypina/walsartan; VAL - walsartan; MSSBP - średnie skurczowe ciśnienie krwi mierzone na siedząco (ang. *mean sitting systolic blood pressure*); MSDBP - średnie rozkurczowe ciśnienie krwi mierzone na siedząco (ang. *mean sitting diastolic blood pressure*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*).

#### 4.1.1.4 Badanie CL3-05520-006

Nieopublikowane badanie CL3-05520-006 zidentyfikowano w toku przeszukiwania bazy [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu). W badaniu porównano dwie grupy: dwulekowej terapii walsartanem i amlodypiną w dawce 160/5 mg oraz terapii amlodypiną i indapamidem w dawce 5/1,5 mg.

W zakresie zmiany wartości ciśnienia skurczowego krwi mierzonego w pozycji leżącej w warunkach ambulatoryjnych nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

**Tab. 12. Badanie CL3-05520-006 - zmienne ciągłe - 12. tydzień.**

Badanie	AML/VAL			AML/IND			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
SBP w pozycji leżącej w warunkach ambulatoryjnych	232	-19,72	16,13	233	-20,84	14,85	1,12 (-1,70; 3,94)	0,4365

AML/VAL - amlodypina/walsartan; AML/IND - amlodypina/indapamid; SBP - skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*).

## 4.1.2 Porównanie pośrednie

W dalszej kolejności poszukiwano badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego z preferowanym schematem opcjonalnym, tj. amlodypiną i walsartanem podawanymi w osobnych preparatach. Potencjalnymi komparatorami dla takiego przeglądu mogły być połączenia amlodypina/indapamid i amlodypina/atenolol lub monoterapia losartanem i walsartanem. W toku identyfikacji badań pierwotnych zidentyfikowano jedynie badania, które umożliwiają porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator w postaci walsartanu podawanego w monoterapii w dawce 160 mg.

Do porównania włączono następujące badania:

- amlodypina/walsartan (preparat skojarzony):
  - badanie NCT01001572;
- amlodypina + walsartan (dwa oddzielne preparaty):
  - badanie Philipp 2007;
  - badanie Sinkiewicz 2009.

W porównaniu pośrednim uwzględniano wyłącznie te punkty końcowe, które były dostępne zarówno dla interwencji, jak i dla technologii opcjonalnej. Ogółem, uwzględniono następujące punkty końcowe:

- odpowiedź pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP, ang. *diastolic blood pressure*);
- kontrola pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP, ang. *diastolic blood pressure*);
- zmiana średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej (MSDBP, ang. *mean sitting diastolic blood pressure*);
- zmiana średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej (MSSBP, ang. *mean sitting systolic blood pressure*).

### 4.1.2.1 Odpowiedź pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi w 8. tygodniu nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 13 oraz na Rys. 4 i Rys. 5.

Tab. 13. Odpowiedź pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi - 8. tydzień.

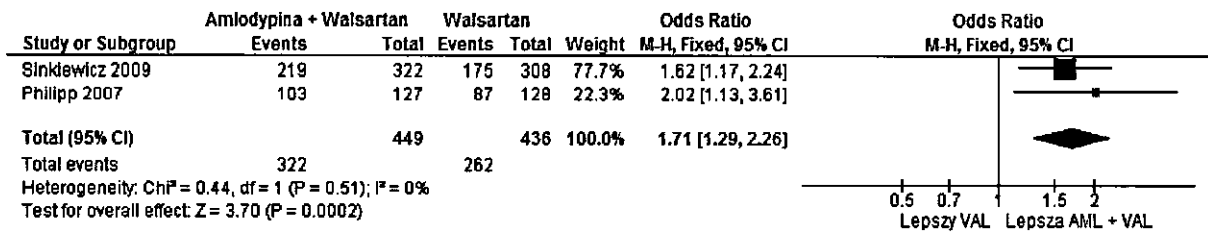
Badanie	AML/VAL n/N (%)	AML + VAL n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Amlodypina/walsartan vs walsartan							
NCT01001572	230/328 (70,1%)	170/323 (52,6%)	2,11 (1,53; 2,91)	0,0000	17,49 (10,13; 24,85)	<0,0001	5,72 (4,02; 9,87)
Amlodypina + walsartan vs walsartan							
Philipp 2007	103/127 (81,1%)	87/128 (68,0%)	2,02 (1,13; 3,61)	0,0171	13,13 (2,56; 23,70)	0,0149	7,61 (4,22; 38,99)

Badanie	AML/VAL n/N (%)	AML + VAL n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Sinkiewicz 2009	219/322 (68,0%)	175/308 (56,8%)	1,62 (1,17; 2,24)	0,0038	11,19 (3,67; 18,71)	0,0035	8,93 (5,34; 27,22)
Metaanaliza (fixed effect)			1,71 (1,29; 2,26)	0,0002	12 (6; 18)*	0,0002	-
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			1,23 (0,81; 1,89)		5,49 (-4,01; 14,99)		-

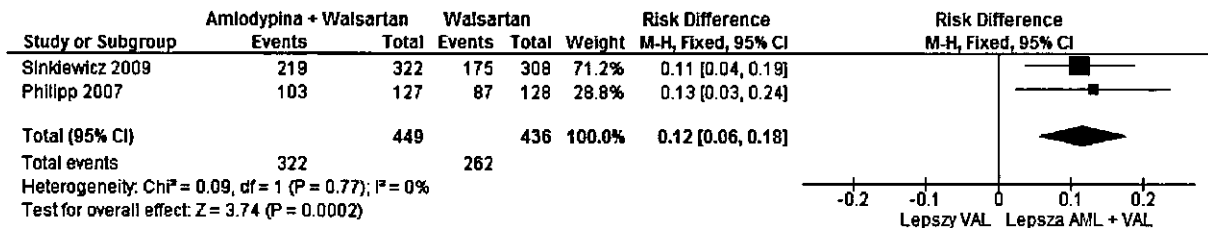
OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Rys. 4. Odpowiedź pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi - 8. tydzień - iloraz szans.



Rys. 5. Odpowiedź pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi - 8. tydzień - różnica ryzyka.



#### 4.1.2.2 Kontrola pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi

W zakresie odsetka pacjentów osiągających kontrolę pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi w 8. tygodniu nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Kontrola pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi - 8. tydzień.

Badanie	AML/VAL n/N (%)	AML + VAL n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Amlodypina/walsartan vs walsartan							
NCT01001572	216/328 (65,9%)	164/323 (50,8%)	1,87 (1,36; 2,56)	0,0001	15,08 (7,59; 22,57)	0,0001	6,63 (4,43; 13,17)

Badanie	AML/VAL n/N (%)	AML + VAL n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Amlodypina + walsartan vs walsartan							
Sinkiewicz 2009	201/322 (62,4%)	162/308 (52,6%)	1,50 (1,09; 2,06)	0,0128	9,82 (2,14; 17,51)	0,0122	10,18 (5,71; 46,76)
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)			1,25 (0,80; 1,95)		5,26 (-5,47; 15,99)		-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

### 4.1.2.3 Zmiana średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej

W zakresie zmiany średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej w 8. tygodniu nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 15 oraz na Rys. 6.

Tab. 15. Zmiana średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej - 8. tydzień.

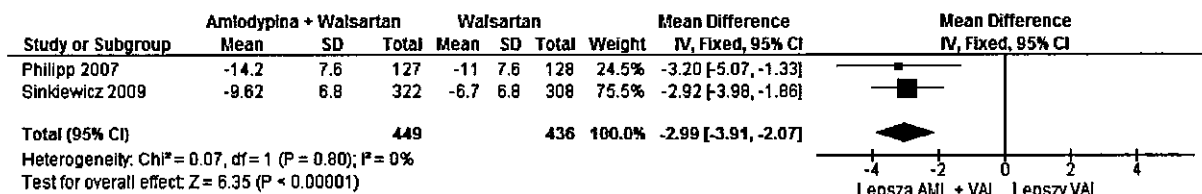
Badanie	AML/VAL			AML + VAL			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Amlodypina/walsartan vs walsartan								
NCT01001572	328	-10,30	7,06	323	-6,60	7,19	-3,70 (-4,79; -2,61)	<0,0001
Amlodypina + walsartan vs walsartan								
Philipp 2007	127	-14,20	7,55*	128	-11,00	7,58*	-3,20 (-5,06; -1,34)	0,0008
Sinkiewicz 2009	322	b.d.^	b.d.^	308	b.d.^	b.d.^	-2,93 (-4,13; -1,72)	<0,0001
Metaanaliza (fixed effect)							-2,99 (-3,91; -2,07)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							-0,71 (-2,14; 0,72)	-

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

\* Wartość SD została wyliczona w oparciu o wartość SEM (ang. *standard error of mean*; błąd standardowy średniej). W publikacji podano zakres wartości SEM dla wszystkich grup uwzględnionych w badaniu, bez wyszczególnienia poszczególnych wartości. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto konserwatywne założenie w myśl którego przyjęto górną wartość zakresu. Zakres SEM dla analizowanego punktu końcowego wynosił od 0,65 do 0,67.

^ W publikacji do badania Sinkiewicz 2009 nie raportowano średniej wartości zmiany w poszczególnych grupach ani parametrów zmienności, a jedynie wartość średniej najmniejszych kwadratów dla różnicy pomiędzy grupami i na tej wartości oparto analizę.

Rys. 6. Zmiana średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej - 8. tydzień - średnia różnica.



#### 4.1.2.4 Zmiana średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej

W zakresie zmiany średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej w 8. tygodniu nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 16 oraz na Rys. 7.

Tab. 16. Zmiana średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej - 8. tydzień.

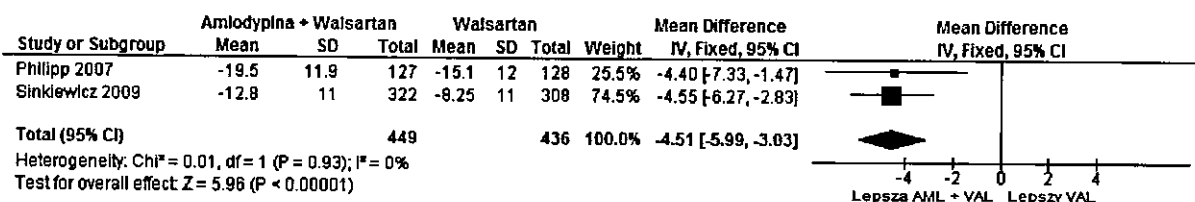
Badanie	AML/VAL			AML + VAL			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Amlodypina/walsartan vs walsartan								
NCT01001572	328	-14,90	11,05	323	-7,00	10,96	-7,90 (-9,59; -6,21)	<0,0001
Amlodypina + walsartan vs walsartan								
Philipp 2007	127	-19,50	11,95*	128	-15,10	11,99*	-4,40 (-7,34; -1,46)	0,0036
Sinkiewicz 2009	322	b.d.^	b.d.^	308	b.d.^	b.d.^	-3,94 (-5,89; -1,99)	<0,0001
Metaanaliza (fixed effect)							-4,51 (-5,99; -3,03)	<0,0001
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							-3,39 (-5,64; -1,14)	-

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

\* Wartość SD została wyliczona w oparciu o wartość SEM (ang. *standard error of mean*; błąd standardowy średniej). W publikacji podano zakres wartości SEM dla wszystkich grup uwzględnionych w badaniu, bez wyszczególnienia poszczególnych wartości. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto konserwatywne założenie w myśl którego przyjęto górną wartość zakresu. Zakres SEM dla analizowanego punktu końcowego wynosił od 1,03 do 1,06.

^ W publikacji do badania Sinkiewicz 2009 nie raportowano średniej wartości zmiany w poszczególnych grupach ani parametrów zmienności, a jedynie wartość średniej najmniejszych kwadratów dla różnicy pomiędzy grupami i na tej wartości oparto analizę.

Rys. 7. Zmiana średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej - 8. tydzień - średnia różnica.



## 4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia preparatem skojarzonym zawierającym amlodypinę i walsartan i dostępnych technologii opcjonalnych.

Nie przedstawiano wyników, jeśli zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora nie odnotowano żadnego przypadku danego zdarzenia niepożądanego.

## 4.2.1 Badanie EXALT

W przypadku badania EXALT należy mieć na uwadze, że wyniki z zakresu bezpieczeństwa leczenia przedstawiono po dodaniu w 3. tygodniu hydrochlorotiazydu zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora.

W zakresie większości punktów końcowych ocenianych w końcowym momencie badania (12. tydzień) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyjątek stanowi ból stawów dla którego odnotowano różnice istotne statycznie jedynie w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD) na korzyść grupy pacjentów stosujących losartan. Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Profil bezpieczeństwa - badanie EXALT - 12. tydzień.

Punkt końcowy	AML/VAL n/N (%)	LOS n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	104/241 (43,2%)	94/247 (38,1%)	1,24 (0,86; 1,77)	0,2519	5,10 (- 3,61; 13,80)	0,2511	-
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane	1/241 (0,4%)	2/247 (0,8%)	0,51 (0,05; 5,67)	0,5840	-0,39 (- 1,78; 0,99)	0,5753	-
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	33/241 (13,7%)	32/247 (13,0%)	1,07 (0,63; 1,80)	0,8106	0,74 (- 5,29; 6,77)	0,8106	-
Najczęstsze zdarzenia niepożądane (> 2%)							
Zawroty głowy*	13/241 (5,4%)	9/247 (3,6%)	1,51 (0,63; 3,60)	0,3544	1,75 (- 1,94; 5,44)	0,3521	-
Ból głowy	8/241 (3,3%)	11/247 (4,5%)	0,74 (0,29; 1,86)	0,5188	-1,13 (- 4,56; 2,29)	0,5165	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	8/241 (3,3%)	11/247 (4,5%)	0,74 (0,29; 1,86)	0,5188	-1,13 (- 4,56; 2,29)	0,5165	-
Obrzęki obwodowe	7/241 (2,9%)	11/247 (4,5%)	0,64 (0,24; 1,68)	0,3676	-1,55 (- 4,88; 1,78)	0,3625	-
Niedociśnienie	9/241 (3,7%)	3/247 (1,2%)	3,16 (0,84; 11,80)	0,0877	2,52 (- 0,24; 5,28)	0,0731	-
Skurcze mięśni	4/241 (1,7%)	7/247 (2,8%)	0,58 (0,17; 2,00)	0,3878	-1,17 (- 3,80; 1,45)	0,3804	-
Zakażenie dróg moczowych	6/241 (2,5%)	4/247 (1,6%)	1,55 (0,43; 5,57)	0,5008	0,87 (- 1,65; 3,39)	0,4984	-
Ból pleców	4/241 (1,7%)	5/247 (2,0%)	0,82 (0,22; 3,08)	0,7651	-0,36 (- 2,75; 2,02)	0,7645	-
Zmęczenie	6/241 (2,5%)	2/247 (0,8%)	3,13 (0,62; 15,65)	0,1652	1,68 (- 0,58; 3,94)	0,1456	-



Punkt końcowy	AML/VAL n/N (%)	LOS n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ból stawów	6/241 (2,5%)	0/247 (0,0%)	13,66 (0,77; 243,88)	0,0754	2,49 (0,38; 4,60)	0,0209	40,17 (21,73; 264,88)
Ból kończyn	5/241 (2,1%)	1/247 (0,4%)	5,21 (0,60; 44,94)	0,1331	1,67 (- 0,30; 3,64)	0,0960	-
Poważne zdarzenia niepożądane							
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	1/241 (0,4%)	0/247 (0,0%)	3,09 (0,13; 76,16)	0,4907	0,41 (- 0,72; 1,55)	0,4739	-
Zakażenie układu moczowego	0/241 (0,0%)	1/247 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,39)	0,5098	-0,40 (- 1,53; 0,72)	0,4794	-
Zawroty głowy	0/241 (0,0%)	1/247 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,39)	0,5098	-0,40 (- 1,53; 0,72)	0,4794	-

AML/VAL - amlodypina/walsartan; LOS - losartan; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

\* Według danych ze strony clinicaltrials.gov wartość n/N (%) dla komparatora wynosi 8/247 (3,2%).

## 4.2.2 Badanie EXPLOR

W zakresie bezpieczeństwa ocenianego w końcowym momencie badania EXPLOR (24. tydzień) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem żadnego z analizowanych punktów końcowych, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Profil bezpieczeństwa - badanie EXPLOR - 24. tydzień.

Punkt końcowy	AML/VAL n/N (%)	AML/ATE n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Poważne zdarzenia niepożądane							
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane	4/193 (2,1%)	4/200 (2,0%)	1,04 (0,26; 4,21)	0,9594	0,07 (- 2,72; 2,87)	0,9594	-
Wrzodzące zapalenie jelita grubego	1/193 (0,5%)	0/200 (0,0%)	3,12 (0,13; 77,18)	0,4862	0,52 (- 0,89; 1,93)	0,4720	-
Uraz głowy	0/193 (0,0%)	1/200 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,49)	0,5139	-0,50 (- 1,89; 0,89)	0,4799	-
Rak ust lub jamy ustnej	1/193 (0,5%)	0/200 (0,0%)	3,12 (0,13; 77,18)	0,4862	0,52 (- 0,89; 1,93)	0,4720	-
Złośliwy nowotwór	0/193 (0,0%)	1/200 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,49)	0,5139	-0,50 (- 1,89; 0,89)	0,4799	-
Ciąża	0/193 (0,0%)	1/200 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,49)	0,5139	-0,50 (- 1,89; 0,89)	0,4799	-
Próba samobójcza	0/193 (0,0%)	1/200 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,49)	0,5139	-0,50 (- 1,89; 0,89)	0,4799	-

Punkt końcowy	AML/VAL n/N (%)	AML/ATE n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zator płucny	1/193 (0,5%)	0/200 (0,0%)	3,12 (0,13; 77,18)	0,4862	0,52 (- 0,89; 1,93)	0,4720	-
Usuwanie torbieli	1/193 (0,5%)	0/200 (0,0%)	3,12 (0,13; 77,18)	0,4862	0,52 (- 0,89; 1,93)	0,4720	-
Leczenie przepuklin pachwinowych	0/193 (0,0%)	1/200 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,49)	0,5139	-0,50 (- 1,89; 0,89)	0,4799	-
Artroplastyka	1/193 (0,5%)	0/200 (0,0%)	3,12 (0,13; 77,18)	0,4862	0,52 (- 0,89; 1,93)	0,4720	-
Inne niekorzystne zdarzenia							
Obrzęk obwodowy	30/193 (15,5%)	31/200 (15,5%)	1,00 (0,58; 1,73)	0,9904	0,04 (- 7,12; 7,21)	0,9904	-

AML/VAL - amlodypina/walsartan; AML/ATE - amlodypina/atenolol; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

### 4.2.3 Badanie NCT01001572

Nie raportowano punktów końcowych, w przypadku których w obu analizowanych grupach nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożądanego.

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły polipy macicy, ocenianego w końcowym momencie badania (24. tydzień), nie odnotowano istotnych statycznie różnic, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Profil bezpieczeństwa - badanie NCT01001572 - 24. tydzień.

Punkt końcowy	AML/VAL n/N (%)	VAL n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Poważne zdarzenia niepożądane							
Polipy macicy	0/329 (0,0%)	1/325 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,09)	0,4957	-0,31 (- 1,15; 0,54)	0,4760	-

AML/VAL - amlodypina/walsartan; VAL - walsartan; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

### 4.2.4 Badanie CL3-05520-006

Ze względu na dużą szczegółowość, jeśli chodzi o analizę profilu bezpieczeństwa w badaniu CL3-05520-006, a jednocześnie niskie liczby poszczególnych zdarzeń niepożądanych, zdecydowano się przedstawić wyłącznie te zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u więcej niż 1% pacjentów w co najmniej jednej z analizowanych grup. Wyjątkiem są zdarzenia niepożądane analizowane kumulatywnie, tj. poważne zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem itd.

W zakresie większości punktów końcowych ocenianych w końcowym momencie badania (12. tydzień) nie odnotowano istotnych statycznie różnic, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

W zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane niesklasyfikowane jako poważne, zawroty głowy lub hipokaliemia, odnotowano istotne statycznie różnice jedynie w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD) na korzyść grupy pacjentów stosujących schemat opcjonalny, tj. amlodypinę w połączeniu z indapamidem. Wyniki przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Profil bezpieczeństwa - badanie CL3-05520-006 - 12. tydzień.

Punkt końcowy	AML/VAL n/N (%)	AMD/IND n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane	2/236 (0,8%)	2/236 (0,8%)	1,00 (0,14; 7,16)	1,0000	0,00 (- 1,65; 1,65)	1,0000	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane niesklasyfikowane jako poważne	46/236 (19,5%)	27/236 (11,4%)	1,87 (1,12; 3,13)	0,0167	8,05 (1,57; 14,53)	0,0149	12,42 (6,88; 63,80)
Obrzęk obwodowy	3/236 (1,3%)	1/236 (0,4%)	3,03 (0,31; 29,30)	0,3392	0,85 (- 0,80; 2,50)	0,3147	-
Przypadkowe przedawkowanie	4/236 (1,7%)	0/236 (0,0%)	9,15 (0,49; 171,00)	0,1382	1,69 (- 0,14; 3,53)	0,0700	-
Zawroty głowy	5/236 (2,1%)	0/236 (0,0%)	11,24 (0,62; 204,39)	0,1021	2,12 (0,11; 4,12)	0,0382	47,20 (24,26; 871,47)
Nieżyt żołądka	3/236 (1,3%)	0/236 (0,0%)	7,09 (0,36; 138,02)	0,1960	1,27 (- 0,37; 2,91)	0,1294	-
Hipercholesterolemia	4/236 (1,7%)	3/236 (1,3%)	1,34 (0,30; 6,05)	0,7043	0,42 (- 1,76; 2,60)	0,7033	-
Hiperurykemia	3/236 (1,3%)	0/236 (0,0%)	7,09 (0,36; 138,02)	0,1960	1,27 (- 0,37; 2,91)	0,1294	-
Hipokaliemia	12/236 (5,1%)	2/236 (0,8%)	6,27 (1,39; 28,32)	0,0171	4,24 (1,20; 7,27)	0,0062	23,60 (13,75; 83,32)
Grypa	3/236 (1,3%)	1/236 (0,4%)	3,03 (0,31; 29,30)	0,3392	0,85 (- 0,80; 2,50)	0,3147	-

AML/VAL - amlodypina/walsartan; AMD/IND - amlodypina/indapamid; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

#### 4.2.5 Zestwienie zdarzeń niepożądanych AML/VAL vs AML+VAL

Poniżej zestawiono liczby zdarzeń niepożądanych z badań włączonych do analizy - zarówno tych dotyczących leczenia amlodypiną i walsartanem w jednym preparacie, jak i w dwóch oddzielnych preparatach. Nie raportowano zdarzeń nieporządanych, których nie odnotowano

w badaniach w grupie interwencji, a jedynie w grupie komparatora. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 21. Zestwienie zdarzeń niepożądanych AML/VAL vs AML+VAL.

Punkt końcowy	AML/VAL n/N (%)				AML+VAL n/N (%)		
	EXALT	EXPLOR	NCT0100 1572	CL3- 05520- 006	Philipp 2007	Sinkiewicz 2009	
						10/150 mg	5/160 mg
Ogólne zdarzenia niepożądane							
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	104/241 (43,2%)	-	-	48/236 (20,3%)	634/1437 (44,1%)	120/317 (37,9%)	78/322 (24,2%)
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane	1/241 (0,4%)	4/193 (2,1%)	-	2/236 (0,8%)	-	-	-
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	33/241 (13,7%)	-	-	-	-	-	-
Szczegółowe zdarzenia niepożądane							
Zawroty głowy	13/241 (5,4%)	-	-	5/236 (2,1%)	30/1437 (2,1%)	6/317 (1,9%)	2/322 (0,6%)
Ból głowy	8/241 (3,3%)	-	-	-	62/1437 (4,3%)	6/317 (1,9%)	9/322 (2,8%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	8/241 (3,3%)	-	-	-	42/1437 (2,9%)	-	-
Obrzęki obwodowe	7/241 (2,9%)	30/193 (15,5%)	-	3/236 (1,3%)	77/1437 (5,4%)	29/317 (9,1%)	3/322 (0,9%)
Niedociśnienie	9/241 (3,7%)	-	-	-	-	-	-
Skurcze mięśni	4/241 (1,7%)	-	-	-	-	-	-
Zakażenie dróg moczowych	6/241 (2,5%)	-	-	-	-	-	-
Ból brzucha	-	-	-	-	-	2/317 (0,6%)	3/322 (0,9%)
Ból pleców	4/241 (1,7%)	-	-	-	14/1437 (1,0%)	4/317 (1,3%)	4/322 (1,2%)
Zmęczenie	6/241 (2,5%)	-	-	-	20/1437 (1,4%)	4/317 (1,3%)	1/322 (0,3%)
Ból stawów	6/241 (2,5%)	-	-	-	18/1437 (1,3%)	-	-
Obrzęk stawów	-	-	-	-	-	6/317 (1,9%)	2/322 (0,6%)
Ból kończyn	5/241 (2,1%)	-	-	-	-	-	-
Przypadkowe przedawkowanie	-	-	-	4/236 (1,7%)	-	-	-
Nieżyt żołądka	-	-	-	3/236 (1,3%)	-	-	-
Hipercholesterolemia	-	-	-	4/236 (1,7%)	-	-	-
Hiperurykemia	-	-	-	3/236 (1,3%)	-	-	-
Hipokaliemia	-	-	-	12/236 (5,1%)	-	-	-

Punkt końcowy	AML/VAL n/N (%)				AML+VAL n/N (%)		
	EXALT	EXPLOR	NCT0100 1572	CL3- 05520- 006	Philipp 2007	Sinkiewicz 2009	
						10/150 mg	5/160 mg
Grypa	-	-	-	3/236 (1,3%)	22/1437 (1,5%)	7/317 (2,2%)	3/322 (0,9%)
Zapalenie nosogardzieli	-	-	-	-	62/1437 (4,3%)	4/317 (1,3%)	1/322 (0,3%)
Biegunka	-	-	-	-	28/1437 (1,9%)	-	-
Zapalenie zatok	-	-	-	-	25/1437 (1,7%)	-	-
Kaszel	-	-	-	-	23/1437 (1,3%)	-	-
Zapalenie oskrzeli	-	-	-	-	21/1437 (1,5%)	7/317 (2,2%)	4/322 (1,2%)
Nudności	-	-	-	-	16/1437 (1,1%)	-	-
Uderzenia gorąca	-	-	-	-	-	4/317 (1,3%)	1/322 (0,3%)
Infekcja wirusowa	-	-	-	-	-	2/317 (0,6%)	2/322 (0,6%)
Depresja	-	-	-	-	-	2/317 (0,6%)	1/322 (0,3%)
Poważne zdarzenia niepożądane							
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	1/241 (0,4%)	-	-	-	-	-	-
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	-	4/193 (2,1%)	-	-	-	-	-
Uraz głowy	-	1/193 (0,5%)	-	-	-	-	-
Złośliwy nowotwór	-	1/193 (0,5%)	-	-	-	-	-
Usuwanie torbieli	-	1/193 (0,5%)	-	-	-	-	-
Leczenie przepuklin pachwinowych	-	1/193 (0,5%)	-	-	-	-	-

AML/VAL - amlodypina/walsartan w jednym preparacie, AML + VAL - amlodypina + walsartan w dwóch preparatach.

## 5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W Tab. 22. przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 17.09.2018). Dane wskazują liczbę zdarzeń niepożądanych bez względu na wskazanie, w jakim przyjmowane było połączenie amlodypiny i walsartanu w momencie wystąpienia zdarzenia.

Tab. 22. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 17.09.2018) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	76
Choroby serca	512
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	9
Choroby ucha i błędnika	101
Choroby endokrynologiczne	36
Choroby oka	201
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	494
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1577
Choroby wątroby i dróg żółciowych	118
Choroby układu odpornościowego	70
Infekcje i choroby pasożytnicze	318
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	500
Odchylenia w parametrach badań	1216
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	435
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	454
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	161
Choroby układu nerwowego	975
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	16
Kwestie związane z produktem	22
Choroby psychiatryczne	338
Choroby nerek i dróg moczowych	372
Choroby układu rozrodczego i piersi	73
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	432
Choroby skóry i tkanki podskórnej	472
Zaburzenia społeczne	20
Procedury chirurgiczne i medyczne	54
Choroby naczyniowe	1015
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>10 067</b>

## 6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W celu identyfikacji danych opisujących efektywność praktyczną walsartanu i amlodypiny w postaci jednej tabletki w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów przeszukano rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), bibliograficzne bazy danych i rejestry badań (PubMed, Embase, The Cochrane Library).

W publikacji Assaad-Khalil 2016 i Khan 2014 opisano badanie EXCITE, które dotyczyło zastosowania amlodypiny i walsartanu w nadciśnieniu tętniczym, w którym oceniano rzeczywistą skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego (SPC, ang. *single-pill combination* - dwie substancje czynne w jednym preparacie) amlodypiną i walsartanem (AML/VAL) oraz amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem (AML/VAL/HCTZ) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z Bliskiego Wschodu i Azji. Na użytek niniejszego przeglądu przedstawiono jedynie wyniki badania EXCITE z Egiptu (Assaad-Khalil 2016) oraz Pakistanu (Khan 2014).

W tym 26-tygodniowym, obserwacyjnym, wielośrodkowym, prospektywnym otwartym badaniu skuteczność AML/VAL oceniano pod względem zmiany średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej (MSSBP/MFDBP) i odsetka pacjentów osiągających docelowy poziom ciśnienia krwi (BP) (<140/90; <130/80 mmHg u pacjentów z cukrzycą), a także odpowiedzi na leczenie pod względem zmiany wartości ciśnienia krwi (SBP <140 mmHg lub redukcja o  $\geq 20$  mmHg; DBP <90 mmHg lub redukcja o  $\geq 10$  mmHg). Bezpieczeństwo monitorowano, rejestrując częstość występowania zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych.

W publikacji Assaad-Khalil 2016 opisano wyniki dla 2566 pacjentów z Egiptu (średnia wieku: 52,6 lat, średni czas trwania choroby: 7,9 lat) którzy otrzymywali AML/VAL. 2439 (95,1%) ukończyło badanie. W 26. tygodniu w grupie leczenia skojarzonego AML/VAL odnotowano istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ) spadek wartości MSSBP/MSDBP o -34,5/-19,4 mmHg w stosunku do wartości wyjściowych (BP: 164,3/100,5 mmHg). Cel terapeutyczny, odpowiedź pod względem SBP i odpowiedź pod względem DBP, uzyskano odpowiednio u 49,3%, 91,1% i 91,4% pacjentów. Zdarzenia niepożądane obserwowano u 12,5% pacjentów. Najczęściej występował obrzęk obwodowy (1,8%), zapalenie oskrzeli (1,1%) i zapalenie żołądka (0,8%) oraz poważne zdarzenia niepożądane, które odnotowano u 0,5% pacjentów. W trakcie badania odnotowano dwa zgony, z których żaden nie był związany z analizowanym leczeniem. Leczenie skojarzone AML/VAL powodowało istotną klinicznie redukcję ciśnienia krwi i było ogólnie dobrze tolerowane przez pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z Egiptu.

W publikacji Khan 2014 opisano wyniki dla 500 pacjentów z Pakistanu (średni wiek 48 lat) z których AML/VAL otrzymało ( $n = 471$ , 94%) lub AML/VAL/HCTZ ( $n = 29$ , 6%). 439 (87,8%) pacjentów ukończyło badanie. W 26. tygodniu średni poziom BP zmniejszył się z 153,4/91,1 mmHg na początku badania do 128,9/78,4 mmHg w kohorcie AML/VAL (-24,5/-12,7 mmHg;  $p < 0,0001$ ). Docelowy poziom BP został osiągnięty odpowiednio przez 57% pacjentów w kohorcie AML/VAL. Łącznie 40 (8%) pacjentów zgłosiło co najmniej jedno AE podczas okresu badania. Najczęstsze AE obejmowały nudności (1,6%), ból głowy (1,2%), wymioty (1,2%) i obrzęk (1,2%). W przypadku większości pacjentów w kohorcie AML/VAL oceniono

skuteczność, zastosowanie do zaleceń i tolerancję jako dobrą lub bardzo dobrą. Preparat AML/VAL z HCTZ lub bez HCTZ w postaci jednej tabletki był skuteczny i dobrze tolerowany w celu redukcji wartości BP przez pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z Pakistanu.

W publikacji **Baser 2011** porównywano przestrzeganie zaleceń lekarskich, koszty opieki zdrowotnej i zużycie zasobów w przypadku leczenia skojarzonego walsartanem i amlodypiną w postaci pojedynczej tabletki (SPC) i antagonisty receptora angiotensyny II/antagonisty kanału wapniowego w postaci oddzielnych tabletek (ARB + CCB FC). Przedstawione dane pochodzą z badania retrospektywnego (dane z okresu od 1 stycznia do 30 kwietnia 2009 r.) przeprowadzonego z wykorzystaniem bazy danych amerykańskich komercyjnych ubezpieczeń zdrowotnych. Głównymi punktami końcowymi ocenianymi były przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*) i czas trwania terapii zgodnej z zaleceniami (ang. *persistence*).<sup>6</sup> Drugorzędowymi punktami końcowymi były roczne koszty opieki zdrowotnej i zużycie zasobów. Spośród 12 628 kwalifikujących się pacjentów, 3259 (26%) przydzielono do kohorty walsartan/amlodypina SPC, a 9369 (74%) do kohorty ARB + CCB FC. Współczynniki przestrzegania zaleceń lekarskich skorygowane o ryzyko były wyższe w przypadku pacjentów z grupy walsartan/amlodypina SPC (OR: 1,38; 95% CI: 1,24; 1,53). Kohorta walsartan/amlodypina SPC miała niższą częstość występowania zastoinowej niewydolności serca (1,78% vs 7,06%), nowo rozpoznanej cukrzycy (21,54% vs 36,11%), dyslipidemii (55,97% vs 60,23%) i przewlekłej choroby nerek (2,30% vs 11,24%). W grupie walsartan/amlodypina SPC mniejsza liczba pacjentów stosowała beta-blokery (26,6% vs 37,35%), leki przeciwcukrzycowe (15,99% vs 29,12%) i diuretyki (6,51% vs 20,08%)<sup>7</sup>, ale większa liczba stosowała inne leki przeciw nadciśnieniowe (45,97% vs 29,66%, p <0,01). W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa wykazano, że pacjenci z kohorty walsartan/amlodypina SPC rzadziej przerywali leczenie (HR: 0,87, p <0,001). Porównanie między grupami wykazało, że całkowite koszty opieki zdrowotnej dla pacjentów z grupy walsartan/amlodypina SPC były o 16-20% niższe niż w przypadku pacjentów z grupy ARB+CCB FC (p <0,0001). Stosowanie walsartanu/amlodypiny w warunkach rzeczywistej praktyki w postaci pojedynczej tabletki wiązało się z lepszym zastosowaniem do zaleceń lekarskich i dłuższym trwaniem leczenia w porównaniu z terapią ARB + CCB FC u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ponadto, pacjenci przyjmujący terapię skojarzoną w pojedynczej tabletkie ponosili niższe koszty.

Opracowanie **Chang 2010** przedstawia porównanie zmian wartości ciśnienia krwi (BP) związanych ze stosowaniem leczenia skojarzonego z walsartanem (SPC) w porównaniu ze stosowaniem dwulekowej terapii z antagonistą receptora angiotensyny II (FCB) u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Dane zebrano w oparciu o przegląd kart dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dostarczanych przez lekarzy w regionie południowo-środkowych Stanów Zjednoczonych. Wszyscy pacjenci mieli niekontrolowane ciśnienie krwi przed rozpoczęciem jednej z terapii (SPC: walsartan/amlodypina lub walsartan/hydrochlorotiazyd [HCTZ], FC: antagonistą receptora angiotensyny II [ARB] +

---

<sup>6</sup> Przestrzeganie zaleceń odnosi się do stopnia lub zakresu zgodności z zaleceniami dotyczącymi codziennego leczenia wydanymi przez lekarza w odniesieniu do czasu, dawki i częstotliwości przyjmowania leczenia. Czas trwania terapii zgodnej z zaleceniami odnosi się do kontynuacji leczenia przez określony przez lekarza czas. Można go zdefiniować jako czas od rozpoczęcia do zaprzestania leczenia. [Cramer 2008]

<sup>7</sup> Istotność statystyczna dla wszystkich porównań wynosiła p = 0,01.



bloker kanału wapniowego [CCB] lub ARB + HCTZ) prowadzonej w okresie pomiędzy 07.2008 a 06.2009. BP wynosiło <130/80 mmHg u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek lub chorobą niedokrwinną serca lub <140/90 mmHg u pacjentów bez ww. chorób współistniejących. Metoda Kaplana-Meiera z testem log-rank została wykorzystana do porównania wskaźników osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi związanego ze stosowaniem SPC opartych na walsartanie i FC opartych na ARB. Badaniem objęto 812 pacjentów: 414 otrzymało terapię jedno preparatową na bazie walsartanu (walsartan/amlodypina: 209 i walsartan/HCTZ: 205), a 398 otrzymało terapię w postaci dwóch tabletek opartą na ARB (ARB + CCB: 200 i ARB + HCTZ: 198). ARB w grupie FC obejmowały walsartan, losartan, olmesartan, telmisartan, irbesartan i kandesartan. W grupie ARB FC najczęściej stosowanymi ARB i CCB były odpowiednio walsartan (29,1%) i amlodypina (81,5%). Wyższy odsetek pacjentów leczonych pojedynczą tabletką walsartanu/amlodypiny osiągnął docelową wartość ciśnienia krwi w porównaniu do osób leczonych ARB + CCB FC w okresie obserwacji (66,0% podczas 81-dniowego okresu obserwacji vs 54,0% podczas 90-dniowego okresu obserwacji). Analiza Kaplana-Meiera wykazała, że pacjenci leczeni pojedynczą tabletką walsartanu/amlodypiny mieli znacząco wyższy wskaźnik osiągnięcia docelowej wartości ciśnienia krwi niż pacjenci leczeni ARB + CCB FC ( $p = 0,04$ ). 30,9% pacjentów przyjmujących pojedynczą tabletkę walsartanu/amlodypiny i 29,7% pacjentów otrzymujących ARB + CCB FC osiągnęło docelowe ciśnienie krwi po upływie 3 miesięcy oraz 68,3% pacjentów otrzymujących walsartan/amlodypinę i 59,9% pacjentów otrzymujących ARB + CCB FC osiągnęło docelowe ciśnienie krwi po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Leczenie pacjentów pojedynczą tabletką walsartanu/amlodypiny wiązało się z wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi (HR: 1,26; 95 % CI: 0,91; 1,75;  $p = 0,17$ ) niż leczenie ARB + CCB FC.

W publikacji Eckert 2013 przedstawiono wyniki oceny skuteczności leczenia skojarzonego amlodypiną i walsartanem w jednej tabletkie wśród pacjentów z nadciśnieniem w trzech subpopulacjach: pacjentów z cukrzycą, zespołem metabolicznym lub nadwagą (badania odpowiednio EXPAND-D, EXPAND-M i EXPAND-O). W metaanalizie uwzględniono dane z trzech badań łącznie dla 12 265 pacjentów leczonych amlodypiną/walsartanem. Okres obserwacji wynosił 16 tygodni dla badań EXPAND-D i EXPAND-O oraz 24 tygodnie dla populacji EXPAND-M. Na początku obserwacji średnie ciśnienie krwi wynosiło 162,3 mmHg (skurczowe) i 93,5 mmHg (rozkurczowe). 7,4% pacjentów było w wieku  $\geq 80$  lat. Pod koniec obserwacji normalizacja ciśnienia krwi występowała u 38,8% pacjentów. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem redukcji ciśnienia krwi między badanymi grupami. W obu podgrupach wiekowych (<80 lat i  $\geq 80$  lat) obniżenie ciśnienia krwi było porównywalne. W codziennej praktyce leczenie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dodatkowymi czynnikami ryzyka za pomocą leczenia skojarzonego amlodypiną i walsartanem jest dobrze tolerowane i wiąże się ze skutecznym obniżeniem ciśnienia krwi.

W publikacji Karpov 2012 przedstawiono dane dotyczące międzynarodowego, prospektywnego, otwartego badania porejestacyjnego dla amlodypiny i walsartanu w postaci jednej tabletki. Do badania włączono osoby dorosłe z nadciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze >140 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze >90 mmHg), które przyjmowały amlodypinę/walsartan w postaci jednej tabletki w dawkach 5/80 mg, 5/160 mg lub 10/160 mg raz na dobę. Pacjentów obserwowano przez okres 3 miesięcy (12 tygodni) z około miesięcznymi przerwami między wizytami w klinikach. 8336 pacjentów

odbyło wszystkie wizyty i zostało uwzględnionych w analizie skuteczności. Średni wiek wynosił 54,7 lat, a 83,4% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie hipotensyjne. Redukcje BP były zależne od dawki. Ogólnie średnie ciśnienie tętnicze zmniejszyło się z 165,0/99,3 mmHg na początku badania do 128,7/80,4 mmHg w 12. tygodniu (-36,3/-18,9 mmHg;  $p < 0,0001$ ). Wielkość redukcji BP wzrastała proporcjonalnie do ciężkości nadciśnienia tętniczego na początku badania. Kontrolę BP ( $< 140/90$  mmHg) osiągnięto u 77,7% pacjentów. Zdarzenia niepożądane odnotowano u 5,3% pacjentów. Częstość występowania obrzęku zmniejszyła się z 10,4% na początku badania do 8,5% na końcu badania. Połączenie amlodypiny i walsartanu w jednej tabletkie bezpiecznie i skutecznie obniżało ciśnienie krwi we wszystkich klasach nadciśnienia i umożliwiło zdecydowanej większości pacjentów osiągnięcie docelowego BP.

Publikacja Kizilirmak 2013 przedstawia badanie, którego celem była ocena bezpieczeństwa, zastosowania do zaleceń i skuteczności amlodypiny (AML) i walsartanu (VAL) w postaci leczenia skojarzonego (SPC) wśród dużej populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Jest to badanie obserwacyjne i otwarte, przeprowadzone w 166 ośrodkach w Turcji w 24-tygodniowym horyzoncie. Spośród 1184 pacjentów, 2/3 stanowiły kobiety (62,2%). Średnia wieku wynosiła  $57,7 \pm 11,3$  lat, a 26,1% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat. Większość pacjentów (82,3%) miała nadwagę lub otyłość. W trakcie badania 150 pacjentów (12,7%) doświadczyło łącznie 174 zdarzeń niepożądanych (AE). Całkowity średni wskaźnik zgodności z zaleceniami lekarza (SD) określono na 96,9 (0,2%). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był nowo powstały obrzęk, występujący z częstością równą 6,7%. W całej grupie osób leczonych przy użyciu AML/VAL SPC skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi zmniejszyło się o  $29,6 \pm 0,9/14,7 \pm 0,6$  mmHg. Ze względu na małą częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz nowo powstałych obrzęków, profil bezpieczeństwa AML/VAL SPC okazał się akceptowalny. Preparat AML/VAL SPC skutecznie obniżał BP i spełniał potrzeby większości pacjentów. AML/VAL SPC wydaje się korzystną opcją w celu skutecznej kontroli BP, co jest kluczowym czynnikiem wpływającym na prawidłową pracę układu sercowo-naczyniowego.

W badaniu Kizilirmak 2014 oceniono skuteczność oraz profil bezpieczeństwa i tolerancji małej dawki walsartanu/amlodypiny w postaci leczenia skojarzonego (SPC 160/5 mg) u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym pochodzących z Turcji. W badaniu uwzględniono dorosłych pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym (skurczowe ciśnienie krwi SBP  $> 140$  mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi DBP  $> 90$  mmHg), którzy otrzymywali niskie dawki VAL/AML (160/5 mg). Badania prowadzono w 30 ośrodkach. Do oceny skuteczności leczenia wykorzystano zmiany poziomu SBP i DBP w stosunku do wartości wyjściowych. Ocena bezpieczeństwa sprowadzała się do rejestracji wszystkich zdarzeń niepożądanych. Spośród 381 pacjentów, 327 ukończyło badanie, 39% stanowiły kobiety. Średnia wieku to  $57,3 \pm 11,8$  lat. Średni czas trwania choroby wynosił 38 miesięcy. Zarówno wartości SBP, jak i DBP uległy redukcji z  $162,6 \pm 16,6$  mmHg i  $94,0 \pm 13,2$  mmHg do  $137,6 \pm 14,2$  mmHg i  $81,9 \pm 9,0$  mmHg w 4. tygodniu i do  $131,6 \pm 11,5$  mmHg i  $79,7 \pm 7,6$  mmHg w 12. tygodniu. Wskaźniki kontroli i odpowiedzi w końcowym punkcie badania wynosiły odpowiednio 82,0% i 92,6%. Dwunastu pacjentów (3,2%) doświadczyło łącznie 12 zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był obrzęk (1,3%). Zastosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich wynosiło około 99%. Mała dawka

(160/5 mg) VAL/AML SPC jest skuteczna i ma dobry profil tolerancji i bezpieczeństwa w leczeniu nadciśnienia pierwotnego w populacji tureckiej.

W opracowaniu Ram 2012 zawarto porównawczą analizę skuteczności leczenia przeciw nadciśnieniowego amlodypiną (AML) i blokerem receptora angiotensyny (ARB) w oddzielnych preparatach oraz w leczeniu skojarzonym pod względem redukcji ciśnienia tętniczego oraz osiągnięcia celu JNC 7 (7 raport Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) z wykorzystaniem retrospektywnej elektronicznej dokumentacji medycznej (EMR). Pacjenci przyjmujący AML/OM, AML/VAL lub AML/BEN wykazywali wysoki stopień spójności pod względem tendencji do tego, aby początkowy poziom dawkowania (określany jako "niski", "średni", lub "wysoki") pozostawał niezmienny u >70% pacjentów. Średnia skorygowana o regresję różnica zmiany SBP była znacznie większa w przypadku AML/OM w porównaniu z AML/VAL (1,14 mmHg,  $p < 0,001$ ), AML/BEN (1,03 mmHg,  $p = 0,0283$ ) i AML + ARB LDC (1,73 mmHg,  $p < 0,001$ ). Średnia skorygowana o regresję różnica zmiany DBP była większa o 0,61 mmHg ( $p < 0,001$ ) w kohorcie AML/OM względem AML/VAL, i o 0,68 mm Hg ( $p < 0,001$ ) względem kohorty LDC. Osiągnięcie celu JNC7 BP było znacznie mniej prawdopodobne u pacjentów leczonych AML/VAL (iloraz szans [OR] = 0,86,  $p = 0,0004$ ) i kohorty LDC (OR = 0,76,  $p < 0,0001$ ). U pacjentów z cukrzycą, średnia różnica pod względem zmiany SBP była istotnie większa u pacjentów z kohorty AML/OM w stosunku do AML/VAL (1,23 mmHg,  $p < 0,01$ ) i AML + ARB LDC (0,94 mmHg,  $p = 0,04$ ). Średnia skorygowana o regresję różnica w zmianie DBP była istotnie większa u pacjentów z kohorty AML/OM w stosunku do kohorty AML/VAL (0,60 mmHg,  $p < 0,01$ ). W podgrupie pacjentów, u których stwierdzono otyłość, średnia skorygowana o regresję różnica w zmianie SBP/DBP była istotnie większa w kohorcie AML/OM w porównaniu z AML/VAL (1,49/0,68 mmHg,  $p < 0,01$ ), AML/BEN (2,01/1,10 mmHg,  $p < 0,01$ ) i AML + ARB LDC (odpowiednio 1,57/0,50 mmHg,  $p < 0,01$  i  $p = 0,02$ ). Wśród otyłych pacjentów prawdopodobieństwo uzyskania celu JNC 7 było istotnie niższe w przypadku AML/VAL (OR = 0,87,  $p = 0,03$ ), AML/BEN (OR = 0,78,  $p = 0,04$ ) i kohorty LDC (OR = 0,79,  $p < 0,01$ ) w stosunku do pacjentów przyjmujących AML/OM. Wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, średnia skorygowana o regresję różnica pod względem zmiany SBP była znacząco większa w kohorcie AML/OM w porównaniu z kohortami AML/VAL (2,41 mmHg,  $p = 0,02$ ) i AML + ARB LDC (2,42 mmHg,  $p = 0,01$ ).

W publikacji Ulusoy 2012 przedstawiono wyniki badania, którego celem było porównanie skuteczności walsartanu/amlodypiny w postaci leczenia skojarzonego (jeden preparat) i tych samych substancji w postaci dwóch oddzielnych tabletek pod względem 24-godzinnej zmienności ciśnienia krwi (ang. *Blood Pressure Variability*, BPV). W badaniu wzięło udział 85 pacjentów w wieku 18 lat i starszych bez kryteriów wykluczenia. Spośród 85 pacjentów, 43 stosowało walsartan/amlodypinę w postaci skojarzonej (160/10 mg), natomiast 42 stosowało 160 mg walsartanu i 10 mg amlodypiny w oddzielnych tabletkach. 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi (ABPM) wykonano po pomiarach w gabinecie. Średnie godzinne ciśnienie krwi, całodobowa redukcja ciśnienia krwi, stosunek minimalne/szczytowe (T/P) i wskaźnik wygładzania (ang. *smoothness index*, SI) zostały obliczone na podstawie 24-godzinnych danych ABPM, oddzielnie dla pomiarów całodobowych, dziennych, nocnych i tych z wczesnych godzin porannych. Godzinne średnie rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) o godzinie 08:00 w grupie stosującej leczenie skojarzone było istotnie wyższe w porównaniu z grupą przyjmującą dwie oddzielne tabletki w 24-godzinnym chronogramie ciśnienia krwi (P

= 0,041). Redukcja skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia krwi przez całą dobę, w ciągu dnia, w nocy i we wczesnych godzinach porannych u pacjentów stosujących walsartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach, było istotnie statystycznie większe w porównaniu z grupą stosującą walsartan/amlodypinę w postaci jednej tabletki. Współczynniki SI i T/P dla całodobowego, dziennego i nocnego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi były również znacznie wyższe w porównaniu z grupą stosujących lek skojarzony. Ponadto, redukcja DBP w ciągu nocy i SI DBP była niższa u pacjentów z cukrzycą. Amlodypina i walsartan w oddzielnych tabletkach zapewnia skuteczniejsze i sprawniejsze kontrolowanie SBP i DSP w porównaniu z terapią amlodypiną/walsartanem w postaci jednej tabletki.

## 7 Dyskusja i ograniczenia

### 7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania połączenia amlodypiny i walsartanu (Dipperam®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem w porównaniu do innych schematów stosowanych w tym wskazaniu, w tym do terapii dwulekowej walsartanem i amlodypiną podawanymi w oddzielnych preparatach.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe dane metaanalizowano.

Do dnia 13.10.2017, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Dipperam® 6 prac pełno tekstowych opisujących kontrolowane próby kliniczne (4 stanowiące porównania bezpośrednie oraz 2 badania dla komparatora, wykorzystane w porównaniu pośrednim) oraz 10 prac pełnotekstowych opisujących badania efektywności praktycznej. Nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badania EXPLOR określono jako wysokie, przy czym wynika to głównie ze stosunkowo nietypowej konstrukcji badania (typu PROBE, ang. *prospective, randomized, blinded endpoint*). W przypadku pozostałych badań ryzyko błędu systematycznego określono jako nieznanne. Główne przyczyny obniżenia punktacji obejmowały brak informacji na temat zaślepienia oceny efektów oraz brak informacji dotyczących ukrycia kodu randomizacji, należy jednak mieć na uwadze, że dwa spośród włączonych badań są badaniami dotąd nieopublikowanymi, co może być powodem niezidentyfikowania dostatecznych informacji na temat metodyki badań oraz negatywnie wpływać na ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Zdecydowano się przedstawić wyniki wszystkich badań, w których interwencją było leczenie skojarzone amlodypiną i walsartanem w postaci jednej tabletki i które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy, a następnie, ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio preparat złożony i terapię substancjami wchodzącymi w jego skład podawanymi osobno, przeprowadzono porównanie pośrednie.

### 7.2 Wyniki

Istotnie statystycznie wyniki na korzyść preparatu skojarzonego zawierającego amlodypinę i walsartan odnotowano w przypadku:

- odsetka pacjentów, u których wystąpiła kontrola ciśnienia i odpowiedź na leczenie w badaniu EXALT (porównanie z losartanem; 8. tydzień obserwacji), oraz
- odsetka pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi, kontrola rozkurczowego ciśnienia krwi oraz kontrola ciśnienia krwi ogółem w nieopublikowanym badaniu NCT01001572 (porównanie z walsartanem; 8. tydzień obserwacji).

W zakresie zmiennych ciągłych, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanego preparatu pod względem:

- zmiany średniej wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego mierzonego w pozycji siedzącej w badaniach EXALT (porównanie z losartanem; 3. tydzień obserwacji) i NCT01001572 (porównanie z walsartanem; 8. tydzień obserwacji),
- indeksu augmentacji w 8. tygodniu badania EXPLOR (porównanie z dwulekową terapią amlodypiną i atenololem),
- większości parametrów tętnicy mierzonych w 24. tygodniu w badaniu EXPLOR (zmiana wartości ciśnienia skurczowego, ciśnienia pulsu, indeksu augmentacji - w tym mierzonego przy wartości tętna równej 75 bpm i amplifikacji ciśnienia pulsu),
- zmiany wartości ciśnienia skurczowego i ciśnienia pulsu mierzonych na ramieniu w 24. tygodniu oraz
- zmiany wartości indeksu augmentacji - w tym mierzonego przy wartości tętna równej 75 bpm - mierzonych na poziomie tętnicy szyjnej w 24. tygodniu analizy w badaniu EXPLOR.

Odnotowano dwa wyniki na niekorzyść preparatu skojarzonego amlodypiny i walsartanu - oba dotyczyły zmiany wartości ciśnienia rozkurczowego krwi - mierzonego w warunkach ambulatoryjnych i jako parametr tętnicy - i raportowano je w 24. tygodniu badania EXPLOR (porównanie z amlodypiną i atenololem). Różnice pomiędzy grupami, szczególnie w przypadku wartości raportowanej jako parametr tętnicy, nie były znaczne.

W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności leczenia analizowane terapie były porównywalne między sobą.

W przypadku porównania pośredniego nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy amlodypiną i walsartanem podawanymi jako leczenie skojarzone i jako oddzielne preparaty, w związku z czym można wnioskować o porównywalności obu schematów terapeutycznych.

Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego amlodypiną i walsartanem był w dużej mierze porównywalny z profilem bezpieczeństwa technologii opcjonalnych. Jedyne różnice, na niekorzyść wnioskowanej technologii, odnotowano w przypadku częstości występowania bólu stawów w badaniu EXALT (porównanie z losartanem) - wynik był istotny statystycznie jedynie dla miary efektu, jaką jest różnica ryzyka (RD), w przypadku ilorazu szans (OR) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic - oraz jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych niesklasyfikowanych jako poważne, hipokaliemii i zawrotów głowy w nieopublikowanym badaniu CL3-05520-006, przy czym w przypadku ostatniego punktu końcowego istotność

statystyczną odnotowano wyłącznie dla miary efektu, jaką jest różnica ryzyka (RD), w przypadku ilorazu szans (OR) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Analiza opracowań z zakresu efektywności praktycznej w dużej mierze pokrywała się w kwestii uzyskanych wyników z analizą badań pierwotnych. Wykazano w niej, że jednotabletkowe połączenie amlodypiny i walsartanu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu nadciśnienia tętniczego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, z dobrym profilem tolerancji. W przeważającej większości publikacji wykazano wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia docelowego poziomu ciśnienia w przypadku stosowania leczenia skojarzonego jednotabletkowym preparatem amlodypiny i walsartanu, dodatkowo, w badaniu Assaad-Khalid 2016 wykazano istotną klinicznie redukcję ciśnienia. W publikacjach Eckert 2013 i Ram 2012 wskazano na korzyści płynące z zastosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dodatkowymi czynnikami ryzyka, jak cukrzyca, nadwaga. W wielu badaniach (Baser 2011, Khan 2014, Kizilirmak 2014) wskazywano także, że stosowanie leczenia skojarzonego w postaci pojedynczej tabletki wiąże się z dużo lepszym zastosowaniem do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) w stosunku do leczenia oddzielnymi preparatami, a także z dłuższym czasem leczenia (ang. *persistence*), co ma znaczący wpływ na uzyskiwane wyniki zdrowotne i na kontrolę ciśnienia.

## 7.3 Zidentyfikowane ograniczenia

### 7.3.1 Ograniczenia analizy

- Nie zidentyfikowano badań, które w sposób bezpośredni porównywałyby lek skojarzony składający się z amlodypiny i walsartanu z preferowanym schematem opcjonalnym, tj. amlodypiną i walsartanem podawanymi w dwóch oddzielnych preparatach, z tego względu zdecydowano się przedstawić wszystkie zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia, w których interwencje stanowiło leczenie skojarzone amlodypiną i walsartanem, a dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie z amlodypiną i walsartanem podawanymi w dwóch oddzielnych preparatach przy użyciu wspólnego komparatora w postaci walsartanu w monoterapii. Należy mieć na uwadze, że porównanie pośrednie cechuje mniejsza wiarygodność niż porównanie typu *head-to-head*.
- Dwa z uwzględnionych w analizie badań są nieopublikowane, co negatywnie rzutuje na ich jakość i wiarygodność.
- Badanie dla interwencji uwzględnione w ramach porównania pośredniego jest badaniem nieopublikowanym, co dodatkowo negatywnie rzutuje na jakość porównania pośredniego, które i tak cechuje niższa wiarygodność niż w przypadku porównania bezpośredniego.
- W badaniu Philipp 2007 wykorzystanym na użytek porównania pośredniego nie raportowano parametrów zmienności dla wartości zmiennych ciągłych dla poszczególnych grup. Wartość SD została wyliczona w oparciu o wartość SEM (ang. *standard error of mean*; błąd standardowy średniej). W publikacji podano zakres wartości SEM dla wszystkich grup uwzględnionych w badaniu, bez wyszczególnienia

poszczególnych wartości. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto konserwatywne założenie, w myśl którego przyjęto górną wartość zakresu.

- W publikacji do badania Sinkiewicz 2009 wykorzystanego na użytek porównania pośredniego nie raportowano średniej wartości zmiany zmiennych ciągłych w poszczególnych grupach ani parametrów zmienności, a jedynie wartość średniej najmniejszych kwadratów dla różnicy pomiędzy grupami i na tej wartości oparto analizę.
- Podczas analizy danych dla 24. tygodnia badania EXPLOR należy mieć na uwadze, że przez okres 8 pierwszych tygodni badania pacjenci otrzymywali leczenie w dawkach: amlodypina/walsartan: 5/80 mg, amlodypina/atenolol: 5/50 mg, a następnie dawki były zwiększane dwukrotnie do wartości: amlodypina/walsartan: 10/160 mg, amlodypina/atenolol 10/100 mg i utrzymane przez 16 następnych tygodni.
- W przypadku badania EXALT należy mieć na uwadze, że wyniki z zakresu bezpieczeństwa leczenia przedstawiono po dodaniu w 3. tygodniu hydrochlorotiazydu zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora.

### 7.3.2 Ograniczenia dostępnych danych

- Pacjenci w badaniach EXALT i Philipp 2007 nie musieli mieć niepowodzenia terapii walsartanem lub amlodypiną jako kryterium włączenia do badania, co jest pewną rozbieżnością w stosunku do analizowanego wskazania refundacyjnego.
- Warunkiem włączenia pacjentów do badania EXPLOR była diagnoza nadciśnienia pierwotnego opornego na leczenie co najmniej 2 lekami należącymi do różnych klas farmakologicznych, co stanowi różnicę w stosunku do wskazania refundacyjnego, gdzie niepowodzenie dotyczy jednego leku.
- W tekście publikacji oraz w suplemencie do badania EXPLOR brak jest danych na temat liczebności populacji, w jakiej analizowano poszczególne punkty końcowe, z tego względu tam, gdzie było to możliwe liczebności przyjęto na podstawie danych z rejestru clinicaltrials.gov, a w pozostałych przypadkach (dane pochodzące z suplementu dotyczące pomiarów na poziomie tętnicy szyjnej) przyjęto liczebności pacjentów randomizowanych do poszczególnych grup w badaniu EXPLOR.

## 7.4 Wyniki innych analiz

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych, które kwalifikowałyby się do włączenia do niniejszej analizy, nie mniej warto w tym miejscu przytoczyć wnioski analizy przeprowadzonej przez firmę HTA Centrum i cytowanej przez AOTMiT w AWA dla leku Candezek Combi.[AK Candezek Combi, AWA Candezek Combi] Analiza ta wykazała, że że zastosowanie produktu złożonego w leczeniu nadciśnienia tętniczego związane jest z istotnym statystycznie ( $p < 0,001$ ) wzrostem współpracy pacjenta z lekarzem oraz wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń leczenia w porównaniu do stosowania składników produktu złożonego podawanych w osobnych preparatach w terapii skojarzonej. Zaobserwowano trend na korzyść stosowania produktu złożonego w przypadku punktów końcowych skorelowanych ze stopniem stosowania się do zaleceń lekarza (redukcja skurczowego i rozkurczowego



ciśnienia tętniczego krwi, prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego krwi). Autorzy tej analizy podkreślają, że uzyskane wyniki metaanalizy wskazujące, że stosowanie produktu złożonego w porównaniu do stosowania składników produktu złożonego podawanych w osobnych preparatach w terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego wiąże się z wzrostem współpracy pacjenta z lekarzem (ang. adherence/compliance), są zgodne z wynikami wszystkich wcześniejszych metaanaliz - Bangalore 2007, Gupta 2010 oraz Sherill 2011. [Bangalore 2007, Gupta 2010, Sherill 2011]

## 7.5 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania jednotabletkowego skojarzenia amlodypiny i walsartanu w terapii pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. W toku przeglądu nie zidentyfikowano badań, które w sposób bezpośredni porównywałyby lek skojarzony składający się z amlodypiny i walsartanu z preferowanym schematem opcjonalnym, tj. amlodypiną i walsartanem podawanymi w dwóch oddzielnych preparatach, z tego względu zdecydowano się przedstawić wszystkie zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia, w których interwencję stanowiło leczenie skojarzone amlodypiną i walsartanem. Dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie z amlodypiną i walsartanem podawanymi w dwóch oddzielnych preparatach przy użyciu wspólnego komparatora w postaci walsartanu w monoterapii, co może nieco obniżyć jakość uzyskanych wyników. Ponadto, dwa z uwzględnionych w analizie badań są nieopublikowane (badania dla wnioskowanej interwencji, w tym jedno z badań nieopublikowanych uwzględniono w ramach porównania pośredniego), co negatywnie rzutuje na ich jakość i wiarygodność. Siłę dowodów podwyższa fakt, że wszystkie badania uwzględnione w analizie są badaniami RCT, podwójnie zaślepionymi (wyjątek stanowi badanie EXPLOR, które było badaniem otwartym, przy czym osoby oceniające wyniki były zaślepione na stosowane interwencje), przeprowadzonymi w dość dużych grupach (od 255 do 654 pacjentów). Dodatkowo, oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia nadciśnienia tętniczego (zmiany wartości ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej), tj. dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

Podsumowując, brak jest podstaw do podważenia wiarygodności wyników otrzymanych z badań uwzględnionych w analizie, ponieważ nieuzasadnione wydaje się, aby preparat złożony był mniej skuteczny od terapii skojarzonej substancjami czynnymi wchodzącymi w skład tego preparatu złożonego podawanymi oddzielnie. Ponadto, przyjmowanie preparatów złożonych zwiększa poziom stosowania się pacjentów do zaleceń lekarza (ang. compliance) oraz zwiększa wygodę pacjenta.

## 8 Wnioski

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Dipperam® (amlodypina + walsartan) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem. Przeprowadzone porównania bezpośrednie wykazały, że jednotabletkowe połączenie amlodypiny i walsartanu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną, natomiast porównanie pośrednie z amlodypiną i walsartanem podawanymi w oddzielnych tabletkach wykazało brak różnic pomiędzy tymi dwoma schematami terapeutycznymi. Analiza danych z zakresu efektywności praktycznej wzmocniła przekaz płynący z analizy opracowań pierwotnych, a ponadto wskazała, iż stosowanie leków w jednej tabletkie znacząco zwiększa zastosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich i wydłuża czas leczenia zgodnego z zaleceniami, co może wpływać na efekty zdrowotne i kontrolę ciśnienia.

# Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

## Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 25.04.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	„Amlodipine”[Mesh]	3488
#2	„Amlodipine”[tw]	5125
#3	„Amlodis”[tw]	1
#4	„Astudal”[tw]	0
#5	„Norvasc”[tw]	63
#6	„Istin”[tw]	2
#7	„Amlor”[tw]	2
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	5132
#9	„Valsartan”[Mesh]	2073
#10	„Valsartan”[tw]	3306
#11	“N-valeryl-N-((2’-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)valine”[tw]	1
#12	„Diovan”[tw]	48
#13	„Kalpress”[tw]	0
#14	„Tareg”[tw]	2
#15	„Nisis”[tw]	1
#16	„Provas”[tw]	1
#17	„Vals”[tw]	87
#18	„CGP 48933”[tw]	13
#19	„48933, CGP”[tw]	0
#20	„Miten”[tw]	0
#21	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	3390
#22	“Amlodipine, Valsartan Drug Combination”[Mesh]	43
#23	“Amlodipine, Valsartan Drug Combination”[tw]	43
#24	„Amlodipine-Valsartan”[tw]	107
#25	„Valsartan, Amlodipine”[tw]	7
#26	„Amlodipine - Valsartan”[tw]	107
#27	„Amlodipine Valsartan”[tw]	107
#28	„Exforge”[tw]	22
#29	„Dipperam”[tw]	0
#30	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	118
#31	#8 AND #21	465

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#32	#30 OR #31	467
#33	„Hypertension”[Mesh]	238391
#34	Hypertension[tw]	442110
#35	Hypertensi* [tw]	462917
#36	„Blood Pressure”[tw]	414299
#37	„Blood Pressures”[tw]	13394
#38	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	729579
#39	#32 AND #38	401
#40	randomized controlled trial [pt]	458679
#41	controlled clinical trial [pt]	546175
#42	randomized [tiab]	440454
#43	placebo [tiab]	193114
#44	clinical trials as topic [mesh: noexp]	183265
#45	randomly [tiab]	289131
#46	trial [ti]	180478
#47	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	1152415
#48	animals [mh] NOT humans [mh]	4445196
#49	#47 NOT #48	1061726
#50	#39 AND #49	233

**Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 25.04.2018.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees	1242
#2	Amlodipine	2975
#3	Amlodis	0
#4	Astudal	0
#5	Norvasc	38
#6	Istin	3
#7	Amlor	1
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	2985
#9	MeSH descriptor: [Valsartan] explode all trees	609
#10	Valsartan	1631
#11	N-valeryl-N-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)valine	0
#12	Diovan	40
#13	Kalpress	0
#14	Tareg	2
#15	Nisis	0

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#16	Provas	14
#17	Vals	12
#18	CGP48933	0
#19	48933, CGP	3
#20	Miten	0
#21	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	1661
#22	MeSH descriptor: [Amlodipine, Valsartan Drug Combination] explode all trees	18
#23	Amlodipine, Valsartan Drug Combination	214
#24	Amlodipine-Valsartan	92
#25	Valsartan, Amlodipine	452
#26	Amlodipine Valsartan	452
#27	Exforge	10
#28	Dipperam	0
#29	#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28	452
#30	#8 and #21	453
#31	#29 or #30	453
#32	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	15964
#33	Hypertension	49538
#34	Hypertensi*	52622
#35	Blood Pressure	76553
#36	Blood Pressures	5641
#37	#32 or #33 or #34 or #35 or #36	102241
#38	#31 and #37	433
#39	Kategoria: Trials	381

Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 25.04.2018

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	892 810
#2	'valsartan'/exp OR 'valsartan'	12 170
#3	'amlodipine'/exp OR 'amlodipine'	22 810
#4	'amlodipine plus valsartan'/exp OR 'amlodipine plus valsartan'	349
#5	#2 AND #3	3356
#6	#4 OR #5	3356
#7	#1 AND #6	2822
#8	#7 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	359

## Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 25.04.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	„Amlodipine”[Mesh]	3488
#2	„Amlodipine”[tw]	5125
#3	„Amlodis”[tw]	1
#4	„Astudal”[tw]	0
#5	„Norvasc”[tw]	63
#6	„Istin”[tw]	2
#7	„Amlor”[tw]	2
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	5132
#9	„Valsartan”[Mesh]	2073
#10	„Valsartan”[tw]	3306
#11	“N-valeryl-N-((2’-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)valine”[tw]	1
#12	„Diovan”[tw]	48
#13	„Kalpress”[tw]	0
#14	„Tareg”[tw]	2
#15	„Nisis”[tw]	1
#16	„Provas”[tw]	1
#17	„Vals”[tw]	87
#18	„CGP48933”[tw]	13
#19	„48933,CGP”[tw]	0
#20	„Miten”[tw]	0
#21	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	3390
#22	„Amlodipine, ValsartanDrugCombination”[Mesh]	43
#23	„Amlodipine, ValsartanDrugCombination”[tw]	43
#24	„Amlodipine-Valsartan”[tw]	107
#25	„Valsartan, Amlodipine”[tw]	7
#26	„Amlodipine-Valsartan”[tw]	107
#27	„AmlodipineValsartan”[tw]	107
#28	„Exforge”[tw]	22
#29	„Dipperam”[tw]	0
#30	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	118
#31	#8 AND #21	465
#32	#30 OR #31	467
#33	„Hypertension”[Mesh]	238391

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#34	Hypertension[tw]	442110
#35	Hypertensi*[tw]	462917
#36	„BloodPressure”[tw]	414299
#37	„BloodPressures”[tw]	13394
#38	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	729579
#39	#32 AND #38	401
#40	pill [tw]	12555
#41	tablet [tw]	22609
#42	capsule [tw]	58083
#43	#40 OR #41 OR #42	91710
#44	single [tw]	1499176
#45	#43 AND #44	9763
#46	dose [tw]	1263967
#47	combination [tw]	834579
#48	#46 OR #47	1987229
#49	fixed [tw]	208210
#50	#48 AND #49	29515
#51	#45 OR #50	38787
#52	#39 AND #49	122
#53	real world [tw]	26386
#54	practic* [tw]	1215512
#55	effectiveness [tw]	380649
#56	retrospective [tw]	812520
#57	observational [tw]	156258
#58	registr* [tw]	216347
#59	#51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56	2550050
#60	#50 AND #57	46

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 25.04.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees	1242
#2	Amlodipine	2975
#3	Amlodis	0
#4	Astudal	0
#5	Norvasc	38
#6	Istin	3
#7	Amlor	1
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	2985

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#9	MeSH descriptor: [Valsartan] explode all trees	609
#10	Valsartan	1631
#11	N-valeryl-N-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)valine	0
#12	Diovan	40
#13	Kalpress	0
#14	Tareg	2
#15	Nisis	0
#16	Provas	14
#17	Vals	12
#18	CGP48933	0
#19	48933, CGP	3
#20	Miten	0
#21	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	1661
#22	MeSH descriptor: [Amlodipine, Valsartan Drug Combination] explode all trees	18
#23	Amlodipine, Valsartan Drug Combination	214
#24	Amlodipine-Valsartan	92
#25	Valsartan, Amlodipine	452
#26	Amlodipine Valsartan	452
#27	Exforge	10
#28	Dipperam	0
#29	#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28	452
#30	#8 and #21	453
#31	#29 or #30	453
#32	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	15964
#33	Hypertension	49538
#34	Hypertensi*	52622
#35	Blood Pressure	76553
#36	Blood Pressures	5641
#37	#32 or #33 or #34 or #35 or #36	102241
#38	#31 and #37	433
#39	pill	3627
#40	tablet	13090
#41	capsule	8589
#42	#39 or #40 or #41	23565
#43	single	142975
#44	#42 and #43	7254
#45	dose	199606
#46	combination	123633



Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#47	#45 or #46	280807
#48	fixed	26175
#49	#47 and #48	15958
#50	#44 or #49	21389
#51	#38 and #50	101
#52	real world	4858
#53	practic*	99835
#54	effectiveness	117668
#55	retrospective	29685
#56	observational	19407
#57	registr*	50322
#58	#52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57	245239
#59	#51 and #58	47

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 25.04.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	892 810
#2	'valsartan'/exp OR 'valsartan'	12 170
#3	'amlodipine'/exp OR 'amlodipine'	22 810
#4	'amlodipine plus valsartan'/exp OR 'amlodipine plus valsartan'	349
#5	#2 AND #3	3356
#6	#4 OR #5	3356
#7	#1 AND #6	2822
#8	'pill'/exp OR 'pill'	20 834
#9	'tablet'/exp OR 'tablet'	70 932
#10	'drug capsule'/exp OR 'drug capsule'	8261
#11	#8 OR #9 OR #10	96 667
#12	single:ab,ti	1 714 459
#13	#11 AND #12	11 101
#14	fixed:ab,ti	256 594
#15	'dose'/exp OR 'dose'	2 172 432
#16	#14 AND #15	33 986
#17	'single drug dose'/exp OR 'single drug dose'	69 693
#18	'fixed dose combination'/exp OR 'fixed dose combination'	4098
#19	#13 OR #16 OR #17 OR #18	110 862
#20	#7 AND #19	422

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#21	#20 AND ('observational study'/de OR 'open study'/de OR 'retrospective study'/de)	42

## Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 29. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 25.04.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	„Amlodipine”[Mesh]	3488
#2	„Amlodipine”[tw]	5125
#3	„Amlodis”[tw]	1
#4	„Astudal”[tw]	0
#5	„Norvasc”[tw]	63
#6	„Istin”[tw]	2
#7	„Amlor”[tw]	2
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	5132
#9	„Valsartan”[Mesh]	2073
#10	„Valsartan”[tw]	3306
#11	“N-valeryl-N-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)valine”[tw]	1
#12	„Diovan”[tw]	48
#13	„Kalpress”[tw]	0
#14	„Tareg”[tw]	2
#15	„Nisis”[tw]	1
#16	„Provas”[tw]	1
#17	„Vals”[tw]	87
#18	„CGP48933”[tw]	13
#19	„48933,CGP”[tw]	0
#20	„Miten”[tw]	0
#21	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	3390
#22	„Amlodipine, ValsartanDrugCombination”[Mesh]	43
#23	„Amlodipine, ValsartanDrugCombination”[tw]	43
#24	„Amlodipine-Valsartan”[tw]	107
#25	„Valsartan, Amlodipine”[tw]	7
#26	„Amlodipine-Valsartan”[tw]	107
#27	„AmlodipineValsartan”[tw]	107
#28	„Exforge”[tw]	22
#29	„Dipperam”[tw]	0

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#30	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	118
#31	#8 AND #21	465
#32	#30 OR #31	467
#33	„Hypertension”[Mesh]	238391
#34	Hypertension[tw]	442110
#35	Hypertensi*[tw]	462917
#36	„BloodPressure”[tw]	414299
#37	„BloodPressures”[tw]	13394
#38	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	729579
#39	#32 AND #38	401
#40	pill [tw]	12555
#41	tablet [tw]	22609
#42	capsule [tw]	58083
#43	#40 OR #41 OR #42	91710
#44	single [tw]	1499176
#45	#43 AND #44	9763
#46	dose [tw]	1263967
#47	combination [tw]	834579
#48	#46 OR #47	1987229
#49	fixed [tw]	208210
#50	#48 AND #49	29515
#51	#45 OR #50	38787
#52	#39 AND #51	121

Tab. 30. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 25.04.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees	1242
#2	Amlodipine	2975
#3	Amlodis	0
#4	Astudal	0
#5	Norvasc	38
#6	Istin	3
#7	Amlor	1
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	2985
#9	MeSH descriptor: [Valsartan] explode all trees	609
#10	Valsartan	1631
#11	N-valeryl-N-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)valine	0

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#12	Diovan	40
#13	Kalpress	0
#14	Tareg	2
#15	Nisis	0
#16	Provas	14
#17	Vals	12
#18	CGP48933	0
#19	48933, CGP	3
#20	Miten	0
#21	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	1661
#22	MeSH descriptor: [Amlodipine, Valsartan Drug Combination] explode all trees	18
#23	Amlodipine, Valsartan Drug Combination	214
#24	Amlodipine-Valsartan	92
#25	Valsartan, Amlodipine	452
#26	Amlodipine Valsartan	452
#27	Exforge	10
#28	Dipperam	0
#29	#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28	452
#30	#8 and #21	453
#31	#29 or #30	453
#32	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	15964
#33	Hypertension	49538
#34	Hypertensi*	52622
#35	Blood Pressure	76553
#36	Blood Pressures	5641
#37	#32 or #33 or #34 or #35 or #36	102241
#38	#31 and #37	433
#39	pill	3627
#40	tablet	13090
#41	capsule	8589
#42	#39 or #40 or #41	23565
#43	single	142975
#44	#42 and #43	7254
#45	dose	199606
#46	combination	123633
#47	#45 or #46	280807
#48	fixed	26175
#49	#47 and #48	15958

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#50	#44 or #49	21389
#51	#38 and #50	101
#52	Kategoria: Cochrane Reviews	27
#53	Kategoria: Other Reviews	4

**Tab. 31. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 25.04.2018.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	892 810
#2	'valsartan'/exp OR 'valsartan'	12 170
#3	'amlodipine'/exp OR 'amlodipine'	22 810
#4	'amlodipine plus valsartan'/exp OR 'amlodipine plus valsartan'	349
#5	#2 AND #3	3356
#6	#4 OR #5	3356
#7	#1 AND #6	2822
#8	'pill'/exp OR 'pill'	20 834
#9	'tablet'/exp OR 'tablet'	70 932
#10	'drug capsule'/exp OR 'drug capsule'	8261
#11	#8 OR #9 OR #10	96 667
#12	single:ab,ti	1 714 459
#13	#11 AND #12	11 101
#14	fixed:ab,ti	256 594
#15	'dose'/exp OR 'dose'	2 172 432
#16	#14 AND #15	33 986
#17	'single drug dose'/exp OR 'single drug dose'	69 693
#18	'fixed dose combination'/exp OR 'fixed dose combination'	4098
#19	#13 OR #16 OR #17 OR #18	110 862
#20	#7 AND #19	422

## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

### Badania pierwotne

#### Amlodypina/walsartan vs amlodypina/atenolol

##### EXPLOR

Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S; EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*. 2010 Jun;55(6):1314-22.

Boutouyrie P, Beaussier H, Achouba A, Laurent S; EXPLOR trialists. Destiffening effect of valsartan and atenolol: influence of heart rate and blood pressure. *J Hypertens*. 2014 Jan;32(1):108-14.

ClinicalTrials.gov:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00687973?term=explor&cond=Hypertension&rank=1>

#### Amlodypina/walsartan vs losartan

W 3. Tygodniu u wszystkich pacjentów leczenie uzupełniono HCTZ (hydrochlorotiazidem), w związku z czym do niniejszej analizy włączono jedynie wyniki uzyskane do 3. Tygodnia badania.

##### EXALT

Wright RF, Duprez D, Purkayastha D, Samuel R, Ferdinand KC. Combination angiotensin-receptor blocker (ARB)/calcium channel blocker with HCTZ vs the maximal recommended dose of an ARB with HCTZ in patients with stage 2 hypertension: the exforge as compared to losartan treatment in stage 2 systolic hypertension (EXALT) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Aug;13(8):588-97.

Duprez D, Ferdinand K, Purkayastha D, Samuel R, Wright R. Ambulatory blood pressure response to triple therapy with an angiotensin-receptor blocker (ARB), calcium-channel blocker (CCB), and HCTZ versus dual therapy with an ARB and HCTZ. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:701-8.

ClinicalTrials.gov:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00931710?term=EXALT&cond=Hypertension&rank=1>

#### Amlodypina/walsartan vs walsartan

NCT01001572

ClinicalTrials.gov:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01001572?term=NCT01001572&rank=1>

#### Amlodypina/walsartan vs amlodypina/indapamid

**2012-001690-84**

EU Clinical Trials Register:

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001690-84/results>

### **Amlodypina + walsartan vs walsartan**

#### **Sinkiewicz 2009**

Sinkiewicz W, Glazer RD, Kavoliuniene A, Miglinas M, Prak H, Wernsing M, Yen J. Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on valsartan monotherapy. *Curr Med Res Opin.* 2009 Feb;25(2):315-24.

#### **Philipp 2007**

Philipp T, Smith TR, Glazer R, Wernsing M, Yen J, Jin J, Schneider H, Pospiech R. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther.* 2007 Apr;29(4):563-80.

## **Badania efektywności praktycznej**

#### **Assaad-Khalil 2016**

Assaad-Khalil SH, Nashaat N. Real-life Effectiveness and Safety of Amlodipine/Valsartan Single-pill Combination in Patients with Hypertension in Egypt: Results from the EXCITE Study. *Drugs - Real World Outcomes.* 2016;3(3):307-315.

#### **Khan 2014**

Khan W, Moin N, Iktidar S, Sakrani J, Abid R, Afzal J, Maheshwary N, Kumar K, Siddiqi A, Qadir M. Real-life effectiveness, safety, and tolerability of amlodipine/valsartan or amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination in patients with hypertension from Pakistan. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2014 Apr;8(2):45-55.

#### **Baser 2011**

Baser O, Andrews LM, Wang L, Xie L. Comparison of real-world adherence, healthcare resource utilization and costs for newly initiated valsartan/amlodipine single-pill combination versus angiotensin receptor blocker/calcium channel blocker free-combination therapy. *J Med Econ.* 2011;14(5):576-83.

#### **Chang 2010**

Chang J, Yang W, Fellers T, Kahler KH, Orloff J, Xie J, Tsaneva M, Yu AP, Wu EQ. Chart review of patients on valsartan-based single-pill combinations vs. ARB-based free combinations for BP goal achievement. *Curr Med Res Opin.* 2010 Sep;26(9):2203-12.

#### **Eckert 2013**

Eckert S, Freytag SB, Müller A, Klebs SH. Meta-analysis of three observational studies of amlodipine/valsartan in hypertensive patients with additional risk factors. *Blood Press.* 2013 Sep;22 Suppl 1:11-21.

### **Karpov 2012**

Karpov Y, Dongre N, Vigdorichik A, Sastravaha K. Amlodipine/valsartan single-pill combination: a prospective, observational evaluation of the real-life safety and effectiveness in the routine treatment of hypertension. *Adv Ther.* 2012 Feb;29(2):134-47.

### **Kızılırmak 2013**

Kızılırmak P, Berktaş M, Yalçın MR, Boyacı B. Efficacy and safety of valsartan and amlodipine single-pill combination in hypertensive patients (PEAK study). *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2013 Jul;41(5):406-17.

### **Kızılırmak 2014**

Kızılırmak P, Ar I, İlerigelen B. Efficacy and safety of valsartan/amlodipine single-pill combination in patients with essential hypertension (PEAK LOW). *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2014 Jun;42(4):339-48.

### **Ram 2012**

Ram CV, Vasey J, Panjabi S, Qian C, Quah R. Comparative effectiveness Analysis of amlodipine/renin-angiotensin system blocker combinations. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012 Sep;14(9):601-10.

### **Ulusoy 2012**

Ulusoy S, Ozkan G, Konca C, Kaynar K. A comparison of the effects of fixed dose vs. single-agent combinations on 24-h blood pressure variability. *Hypertens Res.* 2012 Nov;35(11):1111-7.

## **Opracowania wtórne**

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3.



## Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

### Badania pierwotne

Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Allemann 2008	Allemann Y, Fraile B, Lambert M, Barbier M, Ferber P, Izzo JL Jr. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i> . 2008 Mar;10(3):185-94.	Niewłaściwy komparator - obie grupy różniły się tylko dawkami lub porami podawania leków.
Andreadis 2005	Andreadis EA, Tsourous GI, Marakomichelakis GE, Katsanou PM, Fotia ME, Vassilopoulos CV, Diamantopoulos EJ. High-dose monotherapy vs low-dose combination therapy of calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in mild to moderate hypertension. <i>J Hum Hypertens</i> . 2005 Jun;19(6):491-6.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Arslan 2013	Arslan Z, Ay SA, Karaman M, Cakar M, Celik T, Balta S, Akhan M, Sarlak H, Arslan E, Demirbas S, Demirkol S, Bulucu F, Saglam K. An additional LDL-lowering effect of amlodipine; not only an antihypertensive? <i>Clin Exp Hypertens</i> . 2013;35(6):449-53.	Niewłaściwa interwencja i komparator - porównanie monoterapii walsartanem i amlodypiną.
Aslam 2006	Aslam S, Santha T, Leone A, Wilcox C. Effects of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma methylarginines in end-stage renal disease patients on hemodialysis. <i>Kidney Int</i> . 2006 Dec;70(12):2109-15.	Niewłaściwa interwencja i komparator - porównanie monoterapii walsartanem i amlodypiną.
Asmar 2011	Asmar R, Gosse P, Queré S, Achouba A. Efficacy of morning and evening dosing of amlodipine/valsartan combination in hypertensive patients uncontrolled by 5 mg of amlodipine. <i>Blood Press Monit</i> . 2011 Apr;16(2):80-6.	Niewłaściwy komparator - obie grupy różniły się tylko dawkami lub porami podawania leków.
Braun 2009	Braun N, Ulmer HJ, Ansari A, Handrock R, Klebs S. Efficacy and safety of the single pill combination of amlodipine 10 mg plus valsartan 160 mg in hypertensive patients not controlled by amlodipine 10 mg plus olmesartan 20 mg in free combination. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2009 Feb;25(2):421-30.	Niewłaściwy typ badania (badanie niekontrolowane).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bruder 2012	Bruder O, Jensen CJ, Bell M, Rummel R, Boehm G, Klebs S, Sieder C, Senges J. Effects of the combinations of amlodipine/valsartan versus losartan/hydrochlorothiazide on left ventricular hypertrophy as determined with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. <i>J Drug Assess.</i> 2011 Dec 16;1(1):1-10.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Calhoun 2009a	Calhoun DA, Crikelair NA, Yen J, Glazer RD. Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in moderate/severe hypertension: Secondary analyses evaluating efficacy and safety. <i>Adv Ther.</i> 2009 Nov;26(11):1012-23.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Calhoun 2009b	Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. <i>Hypertension.</i> 2009 Jul;54(1):32-9.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Calhoun 2013	Calhoun DA, Lacourcière Y, Crikelair N, Jia Y, Glazer RD. Effects of demographics on the antihypertensive efficacy of triple therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide for moderate to severe hypertension. <i>Curr Ds. Res Opin.</i> 2013 Aug;29(8):901-10.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Christogiannis 2013	Christogiannis LG, Kostapanos MS, Tellis CC, Millionis HJ, Tselepis AD, Elisaf MS. Distinct effects of fixed combinations of valsartan with either amlodipine or hydrochlorothiazide on lipoprotein subfraction profile in patients with hypertension. <i>J Hum Hypertens.</i> 2013 Jan;27(1):44-50.	Niewłaściwe punkty końcowe - badanie ukierunkowane na profil lipidowy.
Corea 1996	Corea L, Cardoni O, Fogari R, Innocenti P, Porcellati C, Provvienza M, Meilenbrock S, Sullivan J, Bodin F. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: a comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 1996 Sep;60(3):341-6.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
De Champlain 2007	de Champlain J, Karas M, Assouline L, Nadeau R, LeBlanc AR, Dubé B, Larochelle P. Effects of valsartan or amlodipine alone or in combination on plasma catecholamine levels at rest and during standing in hypertensive patients. <i>J Clin Hypertens (Greenwich).</i> 2007 Mar;9(3):168-78.	Niewłaściwa interwencja - brak wyników wydzielonych dla wnioskowanej interwencji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Destro 2008	Destro M, Luckow A, Samson M, Kandra A, Brunel P. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study. <i>J Am Soc Hypertens.</i> 2008 Jul-Aug;2(4):294-302.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Destro 2010	Destro M, Crikelair N, Yen J, Glazer R. Triple combination therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide vs dual combination therapy with amlodipine and hydrochlorothiazide for stage 2 hypertensive patients. <i>Vasc Health Risk Manag.</i> 2010 Sep 7;6:821-7.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Fogari 2007	Fogari R, Zoppi A, Derosa G, Mugellini A, Lazzari P, Rinaldi A, Fogari E, Preti P. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. <i>J Hum Hypertens.</i> 2007 Mar;21(3):220-4.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Fogari 2008a	Fogari R, Preti P, Zoppi A, Mugellini A, Corradi L, Lazzari P, Santoro T, Derosa G. Effect of valsartan addition to amlodipine on insulin sensitivity in overweight-obese hypertensive patients. <i>Intern Ds.</i> 2008;47(21):1851-7.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Fogari 2008b	Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Corradi L, Lazzari P, Preti P, Derosa G. Comparative evaluation of effect of valsartan/amlodipine and atenolol/amlodipine combinations on atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 2008 Mar;51(3):217-22.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Fogari 2009	Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Corradi L, Lazzari P, Preti P, Derosa G. Efficacy and safety of two treatment combinations of hypertension in very elderly patients. <i>Arch Gerontol Geriatr.</i> 2009 May-Jun;48(3):401-5.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Fogari 2010a	Fogari R, Mugellini A, Preti P, Zoppi A, Derosa G. Valsartan addition to amlodipine is more effective than losartan addition in hypertensive patients inadequately controlled by amlodipine. <i>Vasc Health Risk Manag.</i> 2010 Mar 3;6:87-93.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Fogari 2010b	Fogari R, Malamani G, Corradi L, Mugellini A, Preti P, Zoppi A, Derosa G. Effect of valsartan or olmesartan addition to amlodipine on ankle edema in hypertensive patients. <i>Adv Ther.</i> 2010 Jan;27(1):48-55.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Fogari 2014	Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Lazzari P, D'Angelo A, Mugellini A. Comparative effect of canrenone or hydrochlorothiazide addition to valsartan/amlodipine combination on urinary albumin excretion in well-controlled type 2 diabetic hypertensive patients with microalbuminuria. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2014 Mar;15(4):453-9.	Niewłaściwy typ badania (badanie niekontrolowane).
Giles 2011	Giles TD, Oparil S, Ofili EO, Pitt B, Purkayastha D, Hilkert R, Samuel R, Sowers JR. The role of ambulatory blood pressure monitoring compared with clinic and home blood pressure measures in evaluating moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy. <i>Blood Press Monit.</i> 2011 Apr;16(2):87-95.	Niewłaściwy komparator - obie grupy różniły się tylko dawkami lub porami podawania leków.
Hassanein 2009	Hassanein A, Desai A, Verma A, Oparil S, Izzo J, Rocha R, Hilkert R, Seifu Y, Pitt B, Solomon S. EXCEED: Exforge-intensive control of hypertension to evaluate efficacy in diastolic dysfunction: study rationale, design, and participant characteristics. <i>Ther Adv Cardiovasc Dis.</i> 2009 Dec;3(6):429-39.	Niewłaściwy komparator - obie grupy różniły się tylko dawkami lub porami podawania leków.
Hermida 2010	Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojón A, Fernández JR. Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. <i>Chronobiol Int.</i> 2010 Jul;27(6):1287-303.	Niewłaściwy komparator - obie grupy różniły się tylko dawkami lub porami podawania leków.
Huang 2011	Huang J, Sun NL, Hao YM, Zhu JR, Tu Y, Curt V, Zhang Y; Trial Investigators. Efficacy and tolerability of a single-pill combination of amlodipine/valsartan in Asian hypertensive patients not adequately controlled with valsartan monotherapy. <i>Clin Exp Hypertens.</i> 2011;33(3):179-86.	Niewłaściwa populacja (rasa inna niż kaukaska).
Kasiakogias 2015	Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Andrikou I, Aragiannis D, Dimitriadis K, Tsiachris D, Bilo G, Sideris S, Filis K, Parati G, Stefanadis C. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study. <i>J Hypertens.</i> 2015 Feb;33(2):393-400.	Niewłaściwa interwencja - brak wyników wydzielonych dla wnioskowanej interwencji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ke 2010	Ke Y, Zhu D, Hong H, Zhu J, Wang R, Cardenas P, Zhang Y. Efficacy and safety of a single-pill combination of amlodipine/valsartan in Asian hypertensive patients inadequately controlled with amlodipine monotherapy. <i>Curr Ds. Res Opin.</i> 2010 Jul;26(7):1705-13.	Niewłaściwa populacja (rasa inna niż kaukaska).
Lacourcière 2011	Lacourcière Y, Crikelair N, Glazer RD, Yen J, Calhoun DA. 24-Hour ambulatory blood pressure control with triple-therapy amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. <i>J Hum Hypertens.</i> 2011 Oct;25(10):615-22.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Lam 2013	Lam CS, Shah AM, Borlaug BA, Cheng S, Verma A, Izzo J, Oparil S, Aurigemma GP, Thomas JD, Pitt B, Zile MR, Solomon SD. Effect of antihypertensive therapy on ventricular-arterial mechanics, coupling, and efficiency. <i>Eur Heart J.</i> 2013 Mar;34(9):676-83.	Niewłaściwy komparator - obie grupy różniły się tylko dawkami lub porami podawania leków.
Malesker 2010	Malesker MA, Hilleman DE. Comparison of amlodipine/valsartan fixed-dose combination therapy and conventional therapy. <i>Manag Care.</i> 2010 Jul;19(7):36-42.	Niewłaściwy typ badania - badanie retrospektywne.
Mancia 2015	Mancia G, Asmar R, Amodeo C, Mourad JJ, Taddei S, Gamba MA, Chazova IE, Puig JG. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. <i>J Hypertens.</i> 2015 Feb;33(2):401-11.	Niewłaściwa interwencja - brak wyników wydzielonych dla wnioskowanej interwencji.
Ofili 2011	Ofili EO, Oparil S, Giles T, Pitt B, Purkayastha D, Hilkert R, Samuel R, Sowers JR. Moderate versus intensive treatment of hypertension using amlodipine/valsartan and with the addition of hydrochlorothiazide for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy: results in racial/ethnic subgroups. <i>J Am Soc Hypertens.</i> 2011 Jul-Aug;5(4):249-58.	Niewłaściwy komparator - obie grupy różniły się tylko dawkami lub porami podawania leków.
Oparil 2011	Oparil S, Giles T, Ofili EO, Pitt B, Seifu Y, Hilkert R, Samuel R, Sowers JR. Moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy. <i>J Hypertens.</i> 2011 Jan;29(1):161-70.	Niewłaściwy komparator - obie grupy różniły się tylko dawkami lub porami podawania leków.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Philipp 2009	Philipp T, Glazer RD, Zhao Y, Pospiech R. Long-term tolerability and efficacy of the combination of amlodipine/valsartan in hypertensive patients: a 54-week, open-label extension study. <i>Curr Ds. Res Opin.</i> 2009 Jan;25(1):187-93.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy typ badania dla porównania pośredniego (badanie niekontrolowane).
Philipp 2011	Philipp T, Glazer RD, Wernsing M, Yen J. Initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with monotherapy in the treatment of hypertension. <i>J Am Soc Hypertens.</i> 2011 Sep-Oct;5(5):417-24.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Poldermans 2007	Poldermans D, Glazes R, Kargiannis S, Wernsing M, Kaczor J, Chiang YT, Yen J, Gamboa R, Fomina I. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. <i>Clin Ther.</i> 2007 Feb;29(2):279-89.	Niewłaściwa interwencja - brak wyników wydzielonych dla wnioskowanej interwencji.
Saito 2006	Saito I, Saruta T; ADVANCE-Combi Study Group. Controlled release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the 77ndapa CR and valsartan cost-effectiveness combination (ADVANCE-combi) study. <i>Hypertens Res.</i> 2006 Oct;29(10):789-96.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwa populacja (rasa inna niż kaukaska).
Sato 2012	Sato N, Saijo Y, Hasebe N; CAMUI investigators. Combination of antihypertensive therapy in the elderly, multicenter investigation (CAMUI) trial. <i>Int Heart J.</i> 2012;53(4):244-8.	Niewłaściwa populacja (rasa inna niż kaukaska).
Sato 2013	Sato N, Saijo Y, Sasagawa Y, Morimoto H, Takeuchi T, Sano H, Koyama S, Takehara N, Morita K, Sumitomo K, Maruyama J, Kikuchi K, Hasebe N; CAMUI investigators. Combination of antihypertensive therapy in the elderly, multicenter investigation (CAMUI) trial: results after 1 year. <i>J Hypertens.</i> 2013 Jun;31(6):1245-55.	Niewłaściwa populacja (rasa inna niż kaukaska).
Schrader 2009	Schrader J, Salvetti A, Calvo C, Akpınar E, Keeling L, Weisskopf M, Brunel P. The combination of amlodipine/valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg. <i>Int J Clin Pract.</i> 2009 Feb;63(2):217-25.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Schunkert 2009	Schunkert H, Glazer RD, Wernsing M, Yen J, Macarie CE, Vintila MM, Romanova J. Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on amlodipine monotherapy. <i>Curr Ds. Res Opin.</i> 2009 Nov;25(11):2655-62.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.
Shi 2017	Shi R, Liu K, Shi D, Liu Q, Chen X. Effects of Amlodipine and Valsartan on Blood Pressure Variability and Pulse Wave Velocity in Hypertensive Patients. <i>Am J Ds. Sci.</i> 2017 Jan;353(1):6-11.	Niewłaściwa populacja (rasa inna niż kaukaska).
Smith 2007	Smith TR, Philipp T, Vaisse B, Bakris GL, Wernsing M, Yen J, Glazer R. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. <i>J Clin Hypertens (Greenwich).</i> 2007 May;9(5):355-64.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwa populacja (rasa inna niż kaukaska).
Smith 2010	Smith TR, Glazer RD, Koren MJ, Wernsing M, Zhang Y. Combination therapy with amlodipine/valsartan in essential hypertension: a 52-week, 78ndapamide, open-label, extension study. <i>Int J Clin Pract.</i> 2010 Sep;64(10):1367-74.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy typ badania dla porównania pośredniego (badanie niekontrolowane).
Solomon 2010	Solomon SD, Verma A, Desai A, Hassanein A, Izzo J, Oparil S, Lacourciere Y, Lee J, Seifu Y, Hilkert RJ, Rocha R, Pitt B; Exforge Intensive Control of Hypertension to Evaluate Efficacy in Diastolic Dysfunction Investigators. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. <i>Hypertension.</i> 2010 Feb;55(2):241-8.	Niewłaściwy komparator - obie grupy różniły się tylko dawkami lub porami podawania leków.
Stergiou 2005	Stergiou GS, Makris T, Papavasiliou M, Efstathiou S, Manolis A. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy. <i>J Hypertens.</i> 2005 Apr;23(4):883-9.	Niewłaściwa interwencja (amlodypina i walsartan podawane w oddzielnych preparatach). Niewłaściwy komparator dla porównania pośredniego.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Sung 2016	Sung J, Jeong JO, Kwon SU, Won KH, Kim BJ, Cho BR, Kim MK, Lee S, Kim HJ, Lim SH, Park SW, Park JE. Valsartan 160 mg/Amlodipine 5 mg Combination Therapy versus Amlodipine 10 mg in Hypertensive Patients with Inadequate Response to Amlodipine 5 mg Monotherapy. Korean Circ J. 2016 Mar;46(2):222-8.	Niewłaściwa populacja (rasa inna niż kaukaska).
Tanaka 2013	Tanaka T, Miura S, Tanaka M, Uehara Y, Hirano T, Saku K. Efficacies of Controlling Morning Blood Pressure and Protecting the Kidneys by Treatment With Valsartan and Nifedipine CR or Valsartan and Amlodipine (MONICA Study). J Clin Ds. Res. 2013 Dec;5(6):432-40.	Niewłaściwa populacja (rasa inna niż kaukaska).
Toyoda 2015	Toyoda S, Inami S, Kato T, Tsukada K, Nakamoto A, Kikegawa Y, Suzuki A, Anraku Y, Node K, Inoue T. Choice of Antihypertensive Combination Therapy Based on Daily Salt Intake. Am J Ds. Sci. 2015 Sep;350(3):160-6.	Niewłaściwa populacja (rasa inna niż kaukaska).
Ulusoy 2012	Ulusoy S, Ozkan G, Konca C, Kaynar K. A comparison of the effects of fixed dose vs. single-agent combinations on 24-h blood pressure variability. Hypertens Res. 2012 Nov;35(11):1111-7.	Niewłaściwy typ badania (badanie obserwacyjne).
Uzu 2010	Uzu T, Sakaguchi M, Tsuda A, Kadota A, Yokomaku Y, Kume S, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Maegawa H, Kashiwagi A. Effects of blood pressure and the renin-angiotensin system on platelet activation in type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2010 Oct 19;1(5):196-201.	Niewłaściwa populacja (rasa inna niż kaukaska).
Wang 2013	Wang JG, Zeng WF, He YS, Chen LL, Wei M, Li ZP, Zhang BW, Li Y; EXAM Investigators. Valsartan/amlodipine compared to nifedipine GITS in patients with hypertension inadequately controlled by monotherapy. Adv Ther. 2013 Aug;30(8):771-83.	Niewłaściwa populacja (rasa inna niż kaukaska).
Yilmaz 2010	Yilmaz MI, Carrero JJ, Martín-Ventura JL, Sonmez A, Saglam M, Celik T, Yaman H, Yenicesu M, Eyileten T, Moreno JA, Egido J, Blanco-Colio LM. Combined therapy with renin-angiotensin system and calcium channel blockers in type 2 diabetic hypertensive patients with proteinuria: effects on soluble TWEAK, PTX3, and flow-mediated dilation. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Jul;5(7):1174-81.	Niewłaściwe punkty końcowe - badanie ukierunkowane na ocenę markerów białkomoczu.



Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Yoshida 2014	Yoshida H, Akasaka H, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T; SPEED investigators. Comparative effects of telmisartan and valsartan as add-on agents for hypertensive patients with morning blood pressure insufficiently controlled by amlodipine monotherapy. <i>Hypertens Res.</i> 2014 Mar;37(3):225-31.	Niewłaściwa populacja (rasa inna niż kaukaska).
Zhu 2013	Zhu D, Yang K, Sun N, Gao P, Wang R, Grosso A, Zhang Y; trial investigators. Amlodipine/valsartan 5/160 mg versus valsartan 160 mg in Chinese hypertensives. <i>Int J Cardiol.</i> 2013 Sep 1;167(5):2024-30.	Niewłaściwa populacja (rasa inna niż kaukaska).
Ishak 2018	Ishak J, Rael M, Punzi H, Gradman A, Anderson LM, Patel M, Ali S, Ferguson W, Neutel J. Additivity of nebivolol/valsartan single-pill combinations versus other single-pill combinations for hypertension. <i>J Clin Hypertens (Greenwich).</i> 2018 Jan;20(1):143-149.	Opracowanie wtórne

## Badania efektywności praktycznej

Tab. 33. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Assaad-Khalil 2015	Assaad-Khalil SH, Najem R, Sison J, Kitchlew AR, Cho B, Ueng KC, DiTommaso S, Shete A. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. <i>Vasc Health Risk Manag.</i> 2015 Jan 21;11:71-8.	Niewłaściwa populacja (brak wyodrębnionych wyników dla rasy kaukaskiej).
Braun 2009	Braun N, Ulmer HJ, Ansari A, Handrock R, Klebs S. Efficacy and safety of the single pill combination of amlodipine 10 mg plus valsartan 160 mg in hypertensive patients not controlled by amlodipine 10 mg plus olmesartan 20 mg in free combination. <i>Curr Ds. Res Opin.</i> 2009 Feb;25(2):421-30.	Niewłaściwy typ badania (efektywność eksperymentalna).
Gadzhanova 2013	Gadzhanova S, Ilomäki J, Roughead EE. Antihypertensive use before and after initiation of fixed-dose combination products in Australia: a retrospective study. <i>Int J Clin Pharm.</i> 2013 Aug;35(4):613-20.	Niewłaściwe punkty końcowe (brak oceny klinicznej).
Hagendorff 2013	Hagendorff A, Freytag S, Müller A, Klebs S. Pill burden in hypertensive patients treated with single-pill combination therapy-an observational study. <i>Adv Ther.</i> 2013 Apr;30(4):406-19.	Niewłaściwe punkty końcowe (brak oceny klinicznej).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kumagai 2013	Kumagai N, Onishi K, Hoshino K, Nakamori S, Kitai T, Yazu T, Oota M, Ueda Y, Hiraoka N, Okamoto S, Yamada T, Dohi K, Nakamura M, Ito M. Improving drug adherence using fixed combinations caused beneficial treatment outcomes and decreased health-care costs in patients with hypertension. Clin Exp Hypertens. 2013;35(5):355-60.	Niewłaściwa populacja (brak wyników dla rasy kaukaskiej).
Malesker 2010	Malesker MA, Hilleman DE. Comparison of amlodipine/valsartan fixed-dose combination therapy and conventional therapy. Manag Care. 2010 Jul;19(7):36-42.	Niewłaściwy typ badania (efektywność eksperymentalna).
Setiawati 2015	Setiawati A, Kalim H, Abdillah A. Clinical Effectiveness, Safety and Tolerability of Amlodipine/Valsartan in Hypertensive Patients: the Indonesian Subset of the EXCITE Study. Acta Ds. Indones. 2015 Jul;47(3):223-33.	Niewłaściwa populacja (brak wyników dla rasy kaukaskiej).
Sison 2014	Sison J, Assaad-Khalil SH, Najem R, Kitchlew AR, Cho B, Ueng KC, Shete A, Knap D. Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study. Curr Ds. Res Opin. 2014 Oct;30(10):1937-45.	Niewłaściwa populacja (brak wyodrębnionych wyników dla rasy kaukaskiej).
Zeng 2010	Zeng F, Patel BV, Andrews L, Frech-Tamas F, Rudolph AE. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. Curr Ds. Res Opin. 2010 Dec;26(12):2877-87.	Niewłaściwa interwencja (brak wyodrębnionych wyników dla wnioskowanej interwencji AML/VAL).

## Opracowania wtórne

Tab. 34. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bahiru 2017	Bahiru E, de Cates AN, Farr MRB, Jarvis MC, Palla M, Rees K, Ebrahim S, Huffman MD. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Ds. No.: CD009868.	Niewłaściwa interwencja (terapia łączona z lekiem przeciwlipemicznym).
Da Silva 2010	da Silva PM. Efficacy of fixed-dose combination therapy in the treatment of patients with hypertension: focus on amlodipine/valsartan. Clin Drug Investig. 2010;30(9):625-41.	Niewłaściwa interwencja (terapia amlodypiną i walsartanem podawanymi w osobnych tabletkach).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Frampton 2009	Frampton JE, Scott LJ. Amlodipine/valsartan single-pill combination: a review of its use in the management of hypertension. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> . 2009;9(5):309-30.	Niewłaściwa interwencja (terapia amlodypiną i walsartanem podawanymi w osobnych tabletkach).
Kizilirmak 2013	Kizilirmak P, Berktaş M, Uresin Y, Yildiz DS. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i> . 2013 Mar;15(3):193-200.	Niewłaściwa interwencja (terapia trójlewkowa).
Lawrence Gould 2014	Lawrence Gould A, Unniachan S, Wu D. Indirect treatment comparison between fixed-dose-combinations of amlodipine/losartan and amlodipine/valsartan in blood pressure control. <i>Int J Clin Pract</i> . 2014 Feb;68(2):163-72.	Niewłaściwa interwencja (terapia amlodypiną i walsartanem podawanymi w osobnych tabletkach) lub niewłaściwa populacja (Azjaci).
Ishak 2018	Ishak J, Rael M, Punzi H, Gradman A, Anderson LM, Patel M, Ali S, Ferguson W, Neutel J. Additivity of nebivolol/valsartan single-pill combinations versus other single-pill combinations for hypertension. <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i> . 2018 Jan;20(1):143-149.	Niewłaściwy komparator (monoterapia)

## Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych clinicaltrials.gov

Tab. 35. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT01001572	Efficacy and Safety of Valsartan/Amlodipine in Patients With Mild to Moderate Essential Hypertension	Walsartan i Amlodypina 160/5 mg (FDC)	Walsartan 160 mg	Ostatnia aktualizacja: 24 maja 2011	Nie podano	zakończone
NCT00931710	Valsartan/Amlodipine As Compared to Losartan Treatment in Stage 2 Systolic Hypertension	Walsartan i Amlodypina 160/5 mg (FDC)	Losartan	Ostatnia aktualizacja: 7 marca 2011	Nie podano	zakończone
NCT00687973	Effect of the Fixed Dose Combination Amlodipine/Valsartan on Central Aortic Blood Pressure in Uncontrolled Essential Hypertension With Amlodipine 5 mg	Walsartan / Amlodypina 160/10 mg	Atenolol / Amlodypina 100/10 mg	Ostatnia aktualizacja: 11 marca 2011	Nie podano	zakończone

## clinicaltrialsregister.eu

Tab. 36. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
CL3-05520-006	Safety and efficacy of fixed dose combination of Indapamide SR 1.5 mg / Amlodipine versus Valsartan / Amlodipine over 12-week of treatment with conditional titration based on the blood pressure control, in patients with uncontrolled essential hypertension after 1 month of Amlodipine 5 mg run-in treatment. An international, randomized, double-blind, multicenter controlled study.	Walsartan i Amlodypina 80 lub 160/5 mg (FDC)	Indapamid i Amlodypina 1,5 / 5 lub 10 mg (jako jedna tabletkę na dobę)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001690-84/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001690-84/results</a>	Nie znaleziono	zakończone
CVA4 489 A FR02	Effet de l'association fixe amlodipine/valsartan sur la Pression artérielle centrale chez des hypertendus essentiels non contrôlés par amlodipine 5mg	Walsartan i Amlodypina 80/5 mg	Amlodypina 5/10 mg, Atenolol 50/100 mg,	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2006-006733-41/1/8503">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2006-006733-41/1/8503</a>	Nie znaleziono	zakończone

## Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 37. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badania dla interwencji (amlodypina/walsartan)		
EXPLOR (Boutouyrie 2010 i 2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek od 18 do 75 lat.</li> <li>• Nadciśnienie pierwotne odporne na leczenie co najmniej 2 lekami należącymi do różnych klas farmakologicznych.</li> <li>• Wartości SBP <math>\geq 140</math> mmHg lub DBP <math>\geq 90</math> mmHg pod koniec fazy wstępnej badania (SBP <math>\geq 130</math> mmHg lub DBP <math>\geq 80</math> mmHg w przypadku chorych na cukrzycę lub niewydolności nerek).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BP kontrolowane w wyniku stosowania amlodypiny 5 mg.</li> <li>• Przeciwwskazania w kierunku leków stosowanych w badaniu.</li> <li>• Kobiety w wieku reprodukcyjnym niestosujące skutecznej metody antykoncepcyjnej.</li> <li>• Aktywna choroba przewlekła.</li> <li>• Wartości SBP <math>\geq 180</math> mmHg.</li> <li>• lub DBP <math>\geq 110</math> mmHg pod koniec fazy wstępnej badania.</li> </ul>
EXALT (Wright 2011, Duprez 2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>• Nadciśnienie skurczowe 2. Stopnia, definiowane jako MSSBP <math>\geq 160</math> mmHg i <math>&lt; 200</math> mmHg w momencie randomizacji.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie <math>&gt; 3</math> leków hipotensyjnych w momencie kwalifikacji do badania.</li> <li>• Nadciśnienie odporne na leczenie, definiowane jako BP <math>\geq 140/90</math> mmHg pomimo stosowania potrójnej (w tym jednego 85ndapamide) w optymalnych dawkach.</li> <li>• MSSBP <math>\geq 210</math> mmHg lub MSDBP <math>\geq 110</math> mmHg w momencie kwalifikacji do badania.</li> <li>• Stosowanie <math>\geq 4</math> leków hipotensyjnych w ciągu ostatnich 30 dni.</li> <li>• Nadciśnienie wtórne.</li> <li>• Istotna choroba serca (ds. niedawno przebyty zawał, przemijający atak niedokrwienny, niewydolność serca, zabieg pomostowania tętnicy wieńcowej, interwencja wieńcowa, niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, blok serca, migotanie/trzepotanie przedsionków).</li> <li>• Znaczące upośledzenie funkcjonowania nerek lub wątroby.</li> <li>• Poziom sodu w surowicy <math>&lt; 135</math> mEq/L, potasu <math>&lt; 3,4</math> mEq/L lub <math>\geq 5,5</math> mEq/L, glikowanej <math>&gt; 9\%</math>.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
NCT01001572*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat <math>&lt; 85</math> lat.</li> <li>• Zdiagnozowane nadciśnienie rozkurczowe: MSDBP <math>\geq 95</math> mmHg i <math>&lt; 100</math> mmHg podczas drugiej wizyt badania oraz MSDBP <math>\geq 90</math> mmHg i <math>&lt; 110</math> mmHg podczas rozpoczęcia podwójnie zaślepionej fazy badania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężka postać nadciśnienia tętniczego.</li> <li>• Dowody na obecność wtórnej postaci nadciśnienia (koarktacja aorty, hiperaldosteronizm, jednostronne lub obustronne zwężenie tętnicy nerkowej, choroba Cushinga, pheochromocytoma lub zespół policystycznych nerek).</li> <li>• Nadciśnienie złośliwe.</li> <li>• Podawanie jakichkolwiek leków wskazanych w leczeniu nadciśnienia po pierwszej wizycie badania.</li> <li>• Umiarkowana lub złośliwa retinopatia.</li> <li>• Znane lub podejrzewane przeciwwskazania, w tym alergia lub nadwrażliwości na blokery receptora angiotensyny II (ARB), blokery kanału wapniowego (CCB) lub leki o podobnych strukturach chemicznych.</li> <li>• Choroby przebyte w przeszłości: encefalopatia nadciśnieniowa, incydent naczyniowo-mózgowy lub przemijający atak niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego lub dowolny rodzaj procedury rewaskularyzacji, dławica piersiowa dowolnego typu, w tym niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca II-IV klasa wg NYHA.</li> <li>• Blok serca drugiego lub trzeciego stopnia niezależnie od zastosowania rozrusznika, jednocześnie z potencjalnie zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu lub objawami arytmii.</li> </ul>
CL3-05520-006*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mężczyźni lub kobiety o dowolnym pochodzeniu etnicznym.</li> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>• Potwierdzone niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci leczeni z powodu nadciśnienia więcej niż jednym lekiem przeciwnadciśnieniowym stosowanym w monoterapii w momencie selekcji do badania.</li> <li>• Nadciśnienie tętnicze, o którym wiadomo, że jest oporne na terapię sartanami, diuretykami i inhibitorami kanałów wapniowych lub przeciwwskazania do leczenia nimi.</li> <li>• Nietolerancja którejkolwiek z badanych substancji.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy lub podejrzenie wtórnego nadciśnienia tętniczego (znane nadciśnienie miażdżowodone, nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, guz chromochłonny, zespół Cushinga, koarktacja aorty, nadciśnienie wywołane stosowanymi lekami, nadciśnienie tętnicze indukowane przez lukrecję, a zwłaszcza pierwotny hiperaldosteronizm).</li> <li>• Nadciśnienie tętnicze z powikłaniami: retinopatia z nadciśnieniem III lub IV stopnia, makroalbuminuria.</li> <li>• Obrzęk limfatyczny lub obrzęk nóg (obustronny).</li> <li>• Niedociśnienie ortostatyczne w momencie włączenia do badania.</li> <li>• Pozytywny wynik testu ciążowego lub brak dostępu do wyniku.</li> </ul>
<b>Badania dla komparatora (amlodypina + walsartan)</b>		
Philipp 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt;18 lat.</li> <li>• Łagodne do umiarkowanego pierwotne nadciśnienie tętnicze (MSDBP <math>\geq 95</math> i &lt;110 mmHg).</li> <li>• Kobiety musiały być w okresie postmenopauzalnym przez rok przed włączeniem do badania lub być po zabiegu sterylizacji chirurgicznej, lub stosować skuteczną metodę antykoncepcji (inną niż hormonalne środki antykoncepcyjne).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężka postać nadciśnienia (MSDBP <math>\geq 110</math> mmHg lub MSSBP <math>\geq 180</math> mmHg).</li> <li>• Nadciśnienie wtórne.</li> <li>• Choroby przebyte w przeszłości: encefalopatia nadciśnieniowa, incydent naczyniowo-mózgowy, przemijający atak niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego lub dowolny rodzaj procedury rewaskularyzacji.</li> <li>• Niewydolność serca, błąd serca drugiego lub trzeciego stopnia, dławica piersiowa, znacząca arytmia lub choroba zastawkowa serca, znacząca choroba nerek, wątroby lub trzustki, cukrzyca wymagająca leczenia insuliną lub źle kontrolowana cukrzyca typu 2. (hemoglobina glikozylowana na czczo &gt;8% podczas pierwszej wizyty).</li> <li>• Jednoczesne stosowanie leków, o których wiadomo, że znacząco wpływają na BP.</li> </ul>
Sinkiewicz 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>• Łagodne do umiarkowanego pierwotne nadciśnienie tętnicze (średnie DBP <math>\geq 95</math> i &lt;110 mmHg).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężka postać nadciśnienia (DBP <math>\geq 110</math> mmHg i/lub SBP <math>\geq 180</math> mmHg)</li> <li>• Nadciśnienie wtórne</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety musiały być w okresie postmenopauzalnym przez rok przed włączeniem do badania lub być po zabiegu sterylizacji chirurgicznej, lub stosować skuteczną metodę antykoncepcji (inną niż hormonalne środki antykoncepcyjne).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby przebyte w przeszłości: encefalopatia nadciśnieniowa, incydent naczyniowo-mózgowy, przemijający atak niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego lub dowolny rodzaj procedury rewaskularyzacji.</li> <li>• Niewydolność serca, blok serca drugiego lub trzeciego stopnia, dławica piersiowa, znacząca arytmia lub choroba zastawkowa serca, znacząca choroba nerek, wątroby lub trzustki, cukrzyca wymagająca leczenia insuliną lub źle kontrolowana cukrzyca typu 2. (hemoglobina glikozyłowana &gt;7% w momencie włączenia do badania).</li> <li>• Znane lub podejrzewane przeciwwskazania lub nadwrażliwość na ARB lub CCB.</li> <li>• Kobiety w ciąży lub karmiące.</li> <li>• Jednoczesne stosowanie leków, o których wiadomo, że znacząco wpływają na BP.</li> </ul>

SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*); DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); MSSBP – średnie ciśnienie skurczowe mierzone w warunkach ambulatoryjnych (ang. *mean in-office sitting systolic blood pressure*); MSDBP – średnie ciśnienie rozkurczowe mierzone w warunkach ambulatoryjnych (ang. *mean in-office sitting diastolic blood pressure*); BP – ciśnienie krwi (ang. *blood pressure*); NYHA – *New York Heart Association*; ARB – antagonisty receptora angiotensyny (ang. *angiotensin II receptor blockers*); CCB – antagonisty kanału wapniowego (ang. *calcium channel blockers*).

\* Badanie nieopublikowane, opracowano na podstawie informacji przedstawionych na stronach rejestru: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (w przypadku badania NCT01001572) oraz europejskiego rejestru [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) (w przypadku badania CL3-05520-006).

## Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 38. Wyjściowe dane demograficzne.

Grupa badana (n)	Badania dla interwencji (amlodypina/walsartan)						Badania dla komparatora (amlodypina + walsartan)					
	EXPLOR (Boutouyrie 2010 i 2014)		EXALT (Wright 2011, Duprez 2011)		NCT01001572		CL3-05520-006		Philipp 2007		Sinkiewicz 2009	
	Przez 8 tygodni: AML/VAL 5/80 mg Przez kolejnych 16 tygodni: AML/VAL 10/160 mg n=193	Przez 8 tygodni: AML/ATE 5/80 mg Przez kolejnych 16 tygodni: AML/ATE 10/100 mg n=200	AML/VAL 6/160 mg n=241	LOS 100 mg n=247	AML/VAL 5/160 mg n=328	VAL 160 mg n=323	AML/VAL 5/80 mg z możliwością zwiększenia dawki do 5/160 mg n=236	IND/AML 1,5/5 mg z możliwością zwiększenia dawki do 1,5/10 mg n=237	AML + VAL 5/160 mg n=127	VAL 160 mg n=128	AML + VAL 5/160 mg n=322	VAL 160 mg n=308
Wiek [średnia (SD), lata]	57,5 (9,9)	56,2 (11,1)	55,0 (9,8)	57,1 (9,7)	52,9 (9,47)	53,1 (9,41)	57,3 (11,9)	57,4 (10,7)	54,9	53,0	55,4	54,5
Płeć męska [n (%)]	111 (57)	99 (50)	139 (57,7)	136 (55,1)	187 (57,0)	173 (53,6)	120 (50,8)	121 (51,1)	58 (45,7)	69 (53,9)	174 (54,0)	172 (55,8)
Rasa kaukaska	b. d.*	b. d.*	147 (61,0)	151 (61,1)	b. d.**	b. d.**	b. d.***	b. d.***	104 (81,9)	105 (82,0)	320 (99,4)	305 (99,0)
BMI [średnia (SD), kg/m <sup>2</sup> ]	28,0 (4,4)	28,8 (5,3)	32,5 (6,4)	32,4 (5,9)	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.
Liczba lat z nadciśnieniem [lata (SD)]	5,1 (5,6)	5,5 (6,2)	10,1 (9,5)	10,6 (10,1)	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.
Cukrzyca [n (%)]	24 (12)	32 (16)	44 (18,3)	55 (22,3)	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.
Zespół metaboliczny [n (%)]	b. d.	b. d.	130 (53,9)	146 (59,1)	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.

	Badania dla interwencji (amlodypina/walsartan)								Badania dla komparatora (amlodypina + walsartan)			
	EXPLOR (Boutouyrie 2010 i 2014)		EXALT (Wright 2011, Duprez 2011)		NCT01001572		CL3-05520-006		Philipp 2007		Sinkiewicz 2009	
Palenie tytoniu obecnie/w przeszłości lub nigdy [n (%)]	42 (22)/ 151 (78)	56 (28)/ 143 (72)	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.
Wysokie ryzyko S-N [n (%)]	89 (46)	99 (50)	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.
Wcześniejsze leczenie hipotensyjne [n (%)]	107 (55)	113 (56)	201 (83,4)	212 (85,8)	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.
BP w momencie rekrutacji do badania [średnia (SD), mmHg]	SBP: 158 (13) DBP: 91 (9)	SBP: 156 (12) DBP: 92 (9)	MSSBP: 166,8 (7,0) MSDBP: 98,6 (7,7)	MSSBP: 168,5 (9,0) MSDBP: 97,6 (7,9)	b. d.	b. d.	b. d.	b. d.	MSSBP: 153 (13,07) MSDBP: 99,4 (3,59)	MSSBP: 152 (14,19) MSDBP: 98,9 (3,54)	SBP: 149,6 (12,1) DBP: 96,8 (4,5)	SBP: 149,8 (13,4) DBP: 96,2 (4,6)

AML – amlodypina; VAL – walsartan; ATE – atenolol; LOS – losartan; HT – nadciśnienie tętnicze (ang. *hypertension*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); S-N – sercowo-naczyniowe; BP – ciśnienie krwi (ang. *blood pressure*); MSSBP – średnie ciśnienie skurczowe mierzone w warunkach ambulatoryjnych (ang. *mean in-office sitting systolic blood pressure*); MSDBP – średnie ciśnienie rozkurczowe mierzone w warunkach ambulatoryjnych (ang. *mean in-office sitting diastolic blood pressure*; b.d. – brak danych; IND – indapamid.

\* Biorąc pod uwagę, że badanie przeprowadzono we Francji założono, że udział rasy kaukaskiej jest bliski 100%; \*\* biorąc pod uwagę, że badanie przeprowadzono w Rumunii założono, że udział rasy kaukaskiej jest bliski 100%; \*\*\* biorąc pod uwagę, że 306 z 473 pacjentów włączonych do badania pochodzi z krajów europejskich założono, że udział rasy kaukaskiej wynosi około 64,7%;

Pogrubieniem zaznaczono różnice istotne statystycznie.

## Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 39. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr	Badania dla interwencji (amlodypina/walsartan)								Badania dla komparatora (amlodypina + walsartan)			
	EXPLOR (Boutouyrie 2010 i 2014)		EXALT (Wright 2011, Duprez 2011)		NCT01001572		CL3-05520-006		Philipp 2007		Sinkiewicz 2009	
	Przez 8 tygodni: AML/VAL 5/80 mg Przez kolejnych 16 tygodni: AML/VAL 10/160 mg	Przez 8 tygodni: AML/ATE 5/80 mg Przez kolejnych 16 tygodni: AML/ATE 10/100 mg	AML/VAL 5/160 mg	LOS 100 mg	AML/VAL 5/160 mg	VAL 160 mg	AML/VAL 5/80 mg z możliwością zwiększenia dawki do 5/160 mg	IND/AML 1,5/5 mg z możliwością zwiększenia dawki do 1,5/10 mg	AML + VAL 5/160 mg	VAL 160 mg	AML + VAL 5/160 mg	VAL 160 mg
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	193	200	241	247	329	325	236	237	127	128	322	308
Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	193*	200*	241	247	329*	325*	b.d. †††	b.d. †††	b.d	b.d	322*	308*
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	193**	200**	241	247	328††	323††	232	233	127††	128††	322	308
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	193**	200**	241	247	329	325	236	236	b.d	b.d	322	308
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n(%)]	24 (12,4)	38 (19,0)	34 (14,1)	38 (15,4)	10 (3,0)	19 (5,8)	13 (5,5)	17 (7,2)	b.d	b.d	12 (3,7)	11 (3,6)

Parametr	Badania dla interwencji (amlodypina/walsartan)								Badania dla komparatora (amlodypina + walsartan)			
	EXPLOR (Boutouyrie 2010 i 2014)		EXALT (Wright 2011, Duprez 2011)		NCT01001572		CL3-05520-006		Philipp 2007		Sinkiewicz 2009	
	Przez 8 tygodni: AML/VAL 5/80 mg Przez kolejnych 16 tygodni: AML/VAL 10/160 mg	Przez 8 tygodni: AML/ATE 5/80 mg Przez kolejnych 16 tygodni: AML/ATE 10/100 mg	AML/VAL 5/160 mg	LOS 100 mg	AML/VAL 5/160 mg	VAL 160 mg	AML/VAL 5/80 mg z możliwością zwiększenia dawki do 5/160 mg	IND/AML 1,5/5 mg z możliwością zwiększenia dawki do 1,5/10 mg	AML + VAL 5/160 mg	VAL 160 mg	AML + VAL 5/160 mg	VAL 160 mg
Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]***												
Działania niepożądane	18 (75,0)	28 (73,7)	16 (47,1)	10 (27,8)	2 (20,0)	2 (10,5)	0	3 (17,6)	b.d	b.d	3 (25,0)	2 (18,2)
Utrata z obserwacji	b. d.	b. d.	6 (17,6)	5 (13,2)	0 (0,0)	1 (5,3)	b. d.	b. d.	b.d	b.d	2 (16,7)	0 (0,0)
Niepowodzenie leczenia	2 (8,3)	1 (2,6)	5 (14,7)	12 (31,6)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (7,7)	0 (0,0)	b.d	b.d	2 (16,7)	3 (27,3)
Wycofanie zgody	3 (12,5)	3 (7,9)	4 (11,8)	9 (23,7)	8 (80,0)	13 (68,4)	b. d.	b. d.	b.d	b.d	2 (16,7)	2 (18,2)
Naruszenie protokołu	b. d.	b. d.	1 (2,9)	2 (5,3)	0 (0,0)	1 (5,3)	7 (53,8)	7 (41,2)	b.d	b.d	2 (16,7)	2 (18,2)
Inne	1 (4,2)	6 (15,8)	2 (5,9)†	1 (2,6)†	0 (0,0)†	1 (5,3)†	5 (38,5)‡	7 (41,2)‡	b.d	b.d	1† (8,3)	2‡‡ (18,2)

AML – amlodypina; VAL – walsartan; ATE – atenolol; LOS – losartan; IND – 92ndapamide.

\* Brak informacji o pacjentach, którzy nie otrzymali leku; \*\* brak informacji dotyczącej potencjalnego nieuwzględnienia części randomizowanych pacjentów w analizie; \*\*\* udział obliczony w stosunku do liczby pacjentów, którzy przegrali badanie.

† Wyniki testów odbiegające od normy; †† 1 pacjent z grupy AML/VAL oraz 2 pacjentów z grupy VAL zostało wykluczonych z analizy skuteczności, ze względu na brak oceny parametrów skuteczności leczenia; ††† do badania włączono 473 pacjentów, wyniki analizowano dla grupy 465 pacjentów (pacjenci którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku i mieli wartość wyjściową oraz co najmniej jedną dodatkową wartość pomiaru ciśnienia krwi mierzonego w pozycji leżącej).

‡ Powody niemedyczne; ‡‡ analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku; w publikacji Philipp 2007 analizę bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla wszystkich grup terapeutycznych; ‡‡‡ w przypadku 1 pacjenta wyniki testów odbiegające od normy oraz w przypadku 1 pacjenta jego stan nie wymagał dalszego stosowania badanego leku.

W przypadku badania Philipp 2007 przyczyny nieukończenia badania raportowano łącznie dla wszystkich analizowanych grup pacjentów. Odsetek pacjentów, którzy ukończyli podwójnie zaślepioną fazę badania wyniósł 90,9% (1738/1911). Badanie ukończyło najmniej pacjentów

z grupy placebo, tj. 78,1%, w przypadku pozostałych analizowanych grup odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie wahał się od 87,3 do 95,4%. Wśród najczęstszych przyczyn przerwania leczenia dominowały: niezadowalający efekt terapeutyczny (57/1911 [3,0%]), wycofanie zgody (45/1911 [2,4%]) oraz zdarzenia niepożądane (27/1911 [1,4%]). Przyczyny przerwania leczenia na ogół występowały w podobnych częstościach w różnych grupach terapeutycznych, z wyjątkiem niezadowalającego efektu terapeutycznego, który występował z częstością od 0% (AML + VAL 2,5/40 mg) do 5,5% (VAL 40 mg) w grupach leczonych aktywnie oraz z częstością 13,3% (17 pacjentów) w grupie placebo.

## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 40. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy		Komentarz
<b>EXPLOR (Boutouyrie 2010 i 2014)</b>		
Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie		
Zmiana BP (SBP, DBP) oraz zmiana PP w stosunku do wartości wyjściowych		Wartość ciśnienia (w oparciu o pomiar na prawym ramieniu). Zmiana SBP – pierwszorzędowy punkt końcowy (informacja podana na stronie Clinical.Trials.gov).
Odsetek pacjentów z kontrolą ciśnienia		Odsetek pacjentów z kontrolą ciśnienia krwi (w żadnej z publikacji nie zidentyfikowano definicji kontroli ciśnienia).
Parametry tętnicy	Prędkość fali tętna (PWV, ang. <i>pulse wave velocity</i> )	Parametr opisujący sztywność tętnic (ang. <i>arterial stiffness</i> ), mierzony metodą tonometrii aplanacyjnej dla odcinka tętnica szyjna – tętnica udowa. Niższe wartości oznaczają lepszy stan zdrowia.
	Indeks augmentacji ciśnienia (Aix, ang. <i>augmentation index</i> ) oraz indeks augmentacji ciśnienia przy wartości tętna równej 75 bpm	Parametr opisujący sztywność tętnic (ang. <i>arterial stiffness</i> ), mierzony metodą tonometrii aplanacyjnej. Niższe wartości oznaczają lepszy stan zdrowia.
	Indeks amplifikacji ciśnienia pulsu	Parametr opisujący sztywność tętnic. Niższe wartości oznaczają lepszy stan zdrowia.
Skuteczność – punkty nieuwzględnione w analizie		
Pominięto punkty przedstawione jako wartość w określonym momencie czasu, a nie zmiana w stosunku do wartości wyjściowych. Nie analizowano również wartość tętna (HR, ang. <i>heart rate</i> ), gdyż ze względu na właściwości atenololu (który jako jedyny spośród badanych substancji wpływa na tętno) wynik porównania jest przewidywalny i oczywisty. Pominięto także modelowanie wpływu wartości wyjściowych danych demograficznych (gdyż nie ma znaczenia dla wnioskowania w niniejszej analizie – wnioskowana populacja nie jest ograniczana w żaden sposób).		
Bezpieczeństwo		
Uwzględnione wszystkie punkty raportowane w publikacjach włączonych do analizy.		
<b>EXALT (Wright 2011, Duprez 2011)</b>		
Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie		
Zmiana BP (MSSBP, MSDBP) w stosunku do wartości wyjściowych		Pomiar w 3. Tygodniu.
Odsetek pacjentów z kontrolą ciśnienia		Udział pacjentów osiągających MSSBP/MSDBP <140/90 mmHg (<130/80 mmHg wśród pacjentów z cukrzycą). Pomiar w 3 tygodniu, wyniki na stronie ClinicalTrials.gov.

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Komentarz</b>
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Udział pacjentów z odpowiedzią na leczenie (osiągających poziom MSSBP <140 mmHg lub spadek $\geq 20$ mmHg). Pomiar w 3. Tygodniu, wyniki na stronie ClinicalTrials.gov.
Udział pacjentów, u których pojawił się obrzęk obwodowy	Pomiar w 3. Tygodniu, wyniki na stronie ClinicalTrials.gov.
<b>Skuteczność – punkty nieuwzględnione w analizie</b>	
Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana MSSBP w 6. Tygodniu w stosunku wartości wyjściowych – punkt ten, podobnie jak i pozostałe oceniane później niż w 3. Tygodniu badania (czas do osiągnięcia MSSBP/MSDBP <140/90 mmHg [ $< 130/80$ mmHg wśród pacjentów z cukrzycą] oraz udział pacjentów osiagających redukcję MSSBP o $\geq 20$ mmHg, $\geq 30$ mmHg, $\geq 40$ mmHg), w niniejszej analizie zostały pominięte, ze względu na uzupełnienie terapii (wszystkich pacjentów) HCTZ (hydrochlorotiazylem) w 3. Tygodniu. Tym samym pominięto wszelkie punkty oceniane w subpopulacjach.	
<b>Bezpieczeństwo</b>	
Uwzględnione wszystkie punkty raportowane w publikacjach włączonych do analizy.	
<b>NCT01001572 (na podstawie informacji przedstawionych na stronie ClinicalTrials.gov)</b>	
<b>Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie</b>	
Zmiana BP (MSSBP, MSDBP) w stosunku do wartości wyjściowych	Wartość ciśnienia (w oparciu o pomiar w pozycji siedzącej). Zmiana MSDBP – pierwszorzędowny punkt końcowy.
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów z MSDBP <90 mmHg lub z redukcją MSDBP o $\geq 10$ mmHg względem wartości wyjściowej.
Odsetek pacjentów z kontrolą DBP	Odsetek pacjentów z MSDBP <90 mmHg.
Odsetek pacjentów z kontrolą ciśnienia ogółem	Odsetek pacjentów z MSSBP/MSDBP <140/90 mmHg.
<b>Skuteczność – punkty nieuwzględnione w analizie</b>	
W analizie uwzględniono wszystkie punkty raportowane na stronie ClinicalTrials.gov.	
<b>Bezpieczeństwo</b>	
Uwzględnione wszystkie punkty raportowane na stronie ClinicalTrials.gov.	
<b>CL3-05520-006 (na podstawie informacji przedstawionych na stronie clinicaltrialsregister.eu)</b>	
<b>Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie</b>	
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi w stosunku do wartości wyjściowych	Wartość ciśnienia (w oparciu o pomiar w pozycji leżącej). Pierwszorzędowny punkt końcowy.
<b>Skuteczność – punkty nieuwzględnione w analizie</b>	
W analizie uwzględniono wszystkie punkty raportowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.	
<b>Bezpieczeństwo</b>	
Uwzględnione zdarzenia niepożądane, które występowały u powyżej 1% pacjentów.	
<b>Philipp 2007 (na podstawie informacji przedstawionych w publikacji Philipp 2007)</b>	
<b>Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie</b>	
Zmiana BP (MSSBP, MSDBP) w stosunku do wartości wyjściowych	Wartość ciśnienia (w oparciu o pomiar w pozycji siedzącej). Zmiana MSDBP – pierwszorzędowny punkt końcowy.



Punkt końcowy	Komentarz
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów z MSDBP <90 mmHg lub z redukcją MSDBP o $\geq 10$ mmHg względem wartości wyjściowej.
<b>Skuteczność – punkty nieuwzględnione w analizie</b>	
W analizie nie uwzględniono odsetka pacjentów z kontrolą DBP, ze względu na fakt, że powyższy punkt końcowy raportowany był łącznie dla wszystkich grup terapeutycznych (brak wyszczególnionych wyników dla grupy pacjentów stosujących AML + VAL 5/160 mg oraz dla grupy VAL 160 mg).	
<b>Bezpieczeństwo</b>	
Ze względu na sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniu NCT01001572 (raportowano jedynie poważne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły tylko u 1 pacjenta z grupy walsartanu 160 mg), odstąpiono od porównania pośredniego bezpieczeństwa, dlatego też z badania Philipp 2007 nie ekstrahowano danych z zakresu bezpieczeństwa.	
<b>Sinkiewicz 2009 (na podstawie informacji przedstawionych w publikacji Sinkiewicz 2009 oraz w suplemencie załączonym na stronie ClinicalTrials.gov)</b>	
<b>Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie</b>	
Zmiana BP (MSSBP, MSDBP) w stosunku do wartości wyjściowych	Wartość ciśnienia (w oparciu o pomiar w pozycji siedzącej). Zmiana MSDBP – pierwszorzędowy punkt końcowy.
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów z MSDBP <90 mmHg lub z redukcją MSDBP o $\geq 10$ mmHg względem wartości wyjściowej. Wyniki w suplemencie pobranym ze strony ClinicalTrials.gov.
Odsetek pacjentów z kontrolą DBP	Odsetek pacjentów z MSDBP <90 mmHg. Wyniki w suplemencie pobranym ze strony ClinicalTrials.gov.
<b>Skuteczność – punkty nieuwzględnione w analizie</b>	
W analizie uwzględniono wszystkie punkty raportowane w badaniu Sinkiewicz 2009.	
<b>Bezpieczeństwo</b>	
Ze względu na sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniu NCT01001572 (raportowano jedynie poważne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły tylko u 1 pacjenta z grupy walsartanu 160 mg), odstąpiono od porównania pośredniego bezpieczeństwa, dlatego też z badania Sinkiewicz 2009 nie ekstrahowano danych odnośnie bezpieczeństwa.	

SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*); DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); MSSBP – średnie ciśnienie skurczowe mierzone w warunkach ambulatoryjnych (ang. *mean in-office sitting systolic blood pressure*); MSDBP – średnie ciśnienie rozkurczowe mierzone w warunkach ambulatoryjnych (ang. *mean in-office sitting diastolic blood pressure*).

## Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 41. Metodyka badań - badania dla interwencji.

Element	AML/VAL vs AML/ATE	AML/VAL vs LOS	AML/VAL vs VAL	AML/VAL vs IND/AML
Badanie	EXPLOR (Boutouyrie 2010 i 2014)	EXALT (Wright 2011, Duprez 2011)	NCT01001572	CL3-05520-006
Metoda badania	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte z zaślepieniem punktów końcowych (PROBE)	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	100 (110) ośrodków we Francji	80 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	b.d.	Pacjenci z Polski, Bułgarii, Węgier, Łotwy, Litwy, Rumunii, Argentyny, Meksyku, Rosji, południowej Afryki, Tajlandii, Ukrainy, Wietnamu
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	393/393/393*	488/488/488	654/651/654	473/465/472
Czas obserwacji	24 tygodnie	3 tygodnie + 9 tygodni**	8 tygodni	12 tygodni
Populacja	Pacjenci w wieku 18-75 lat z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, opomym na leczenie 2 lekami należącymi do 2 klas	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym 2 stopnia	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem rozkurczowym	Dorośli pacjenci z potwierdzonym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym
Porównywane interwencje	Przez 8 tygodni: AML/VAL 5/80 mg AML/ATE 5/80 mg Przez kolejnych 16 tygodni: AML/VAL 10/160 mg AML/ATE 10/100 mg	Przez 3 tygodnie:** AML/VAL 160/5 mg LOS 100 mg Przez kolejnych 9 tygodni:** AML/VAL/HCTZ 160/5/25 mg LOS/HCTZ 100/25 mg	AML/VAL 160/5 mg VAL 160 mg	AML/VAL 5/80 mg z możliwością zwiększenia dawki do 5/160 mg na 6 wizycie (dawkę zwiększano pacjentom z SBP $\geq 140$ i $< 180$ mmHg i/lub z DBP $\geq 90$ i $< 110$ mmHg) IND/AML 1,5/5 mg z możliwością zwiększenia dawki do 1,5/10 mg na 6 wizycie (dawkę zwiększano pacjentom z SBP $\geq 140$ i $< 180$ mmHg i/lub z DBP $\geq 90$ i $< 110$ mmHg)
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Przy wynikach wszystkich raportowanych punktów końcowych zaznaczono, że nie wykonano żadnych analiz statystycznych	Opisane

Element	AML/VAL vs AML/ATE	AML/VAL vs LOS	AML/VAL vs VAL	AML/VAL vs IND/AML
Uzasadnienie liczebności próby	Opisane	Opisane	b.d.	b.d.
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Pharma	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Pharmaceuticals Corporation	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Pharmaceuticals	Opisany. Badanie sponsorowane przez Institut de Recherches Internationales Servier
Analiza ITT	Tak*	Tak	Nie (jedynie analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji ITT, w przypadku analizy skuteczności nie uwzględniono 3 pacjentów, dla których nie dysponowano wynikami analizy skuteczności)	Nie (ani analiza skuteczności ani analiza bezpieczeństwa nie zostały przeprowadzone w ITT. Analizę skuteczności przeprowadzono w grupie pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku i mieli wartość wyjściową oraz co najmniej jedną dodatkową wartość pomiaru ciśnienia krwi mierzonego w pozycji leżącej. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Hipoteza	Nie określono – badanie zaprojektowano tak, by uzyskać 4 mmHg różnicy pomiędzy grupami w ocenie centralnego SBP i $\leq 2$ mmHg w ocenie różnicy redukcji SBP mierzonego na ramieniu	Superiority – badanie zaprojektowano, by uzyskać 5 mmHg różnicy pomiędzy grupami w ocenie centralnego MSSBP w 6 tygodniu badania**	b.d.	Superiority – badanie miało na celu wykazanie wyższości IND/AML nad AML/VAL

b.d. – brak danych; AML – amlodypina; VAL – walsartan; ATE – atenolol; LOS – losartan; IND – indapamid; SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*).

\* Brak informacji dotyczącej potencjalnego nieuwzględnienia części randomizowanych pacjentów w analizie. Część punktów końcowych oceniona nie u wszystkich uczestników; \*\* w 3. Tygodniu u wszystkich pacjentów leczenie uzupełniono HCTZ (hydrochlorotiazylem), w związku z czym do niniejszej analizy włączono jedynie wyniki uzyskane do 3. Tygodnia badania.

Tab. 42. Metodyka badań - badania dla komparatora.

Element	AML/VAL vs VAL	AML/VAL vs VAL
Badanie	Philipp 2007	Sinkiewicz 2009
Metoda badania	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie
Typ badania	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	Badanie 1: 169 ośrodków w 6 krajach (Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Meksyk, Stany Zjednoczone)	b.d.

Element	AML/VAL vs VAL	AML/VAL vs VAL
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	255/255/255*	630/630/630
Czas obserwacji	8 tygodni	8 tygodni
Populacja	Dorośli pacjenci z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	Dorośli pacjenci z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym
Porównywane interwencje	AML/VAL 5/160 mg VAL 160 mg (w Philipp 2007 analizowano również inne schematy leczenia, ale jedynie schemat wymieniony powyżej wykorzystano na użytek porównania pośredniego)	AML/VAL 5/160 mg VAL 160 mg (w Sinkiewicz 2009 analizowano również inne schematy leczenia, ale jedynie schemat wymieniony powyżej wykorzystano na użytek porównania pośredniego)
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Opisane	Opisane
Udział sponsora	b.d.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Novartis Pharma
Analiza ITT	Tak (tylko analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT, analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	Tak
Hipoteza	Nie określono – badanie zaprojektowano tak, by uzyskać 3,5 mmHg oraz 3,3 mmHg różnicy pomiędzy grupami w ocenie zmiany MSDBP względem wartości wyjściowej	Nie określono – badanie zaprojektowano tak, by uzyskać 3 mmHg różnicy pomiędzy grupami w ocenie w ocenie zmiany MSDBP względem wartości wyjściowej

b.d. – brak danych; AML – amlodypina; VAL – walsartan; SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*).

\* Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. W publikacji Philip 2007 analizę bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla wszystkich grup terapeutycznych tj. nie wiadomo ilu pacjentów z grupy AML/Val 5/160 mg i VAL 160 mg otrzymało co najmniej jedną dawkę leku.

## Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tab. 43. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Badania dla interwencji (AML/VAL)							
EXPLOR (Boutouyrie 2010 i 2014)	Nieznane	Nieznane	Wysokie	Niskie	Niskie	Nieznane	Wysokie
EXALT (Wright 2011, Duprez 2011)	Nieznane	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
NCT01001572	Nieznane	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
CL3-05520-006	Nieznane	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
Badania dla komparatora (AML + VAL)							
Philipp 2007	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane
Sinkiewicz 2009	Niskie	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane

### Legenda:

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selekttywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznanne ryzyko błędu;
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

# Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 44. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 45. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

## **Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa preparatów złożonych zawierających amlodypinę i walsartan poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2018 r.

### **EMA**

Na stronie europejskiej agencji ds. leków nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania amlodypiny i walsartanu.

### **URPL**

Na stronie polskiego Urzędu ds. rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania amlodypiny i walsartanu.

### **FDA**

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa zastosowania walsartanu i amlodypiny datowane na czerwiec 2011 roku. W punkcie dotyczącym informacji dla pracowników służby zdrowia znajduje się informacja, że metaanaliza FDA przeprowadzona w oparciu o 31 randomizowanych, kontrolowanych prób porównujących ARB z innymi metodami leczenia nie wykazała zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu, zgonu związanego z rakiem, raka piersi, raka płuca lub raka prostaty u pacjentów otrzymujących ARB. Należy zgłaszać zdarzenia niepożądane związane z użyciem leków ARB w programie FDA MedWatch.



## Lareb

Na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania amlodypiny i walsartanu.

## MHRA

Na stronie internetowej MHRA (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania amlodypiny i walsartanu.

## ADRReports

Według naszej wiedzy jedynym preparatem o takim samym składzie jak Dipperam jest Exforge. Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 2497 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem Exforge (do września 2017 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia naczyniowe. [ADR Reports]

## TGA

Na stronie TGA w australijskim publicznym raporcie oceny dla amlodypiny i walsartanu na podstawie trzech badań zostało opisane bezpieczeństwo stosowania amlodypiny i walsartanu w różnych dawkach. W raporcie zawarta jest informacja, że całkowita liczba pacjentów otrzymujących połączenie amlodypiny i walsartanu w różnych kombinacjach wyniosła 1437 pacjentów w obu krótkoterminowych badaniach, przy czym 337 pacjentów otrzymywało którąkolwiek z dwóch dawek proponowanych przez 8 tygodni. Działania niepożądane w badaniach 2201/2307 obserwowano u 46,5%/32,4% w przypadku grupy otrzymującej walsartan/amlodypinę w dawce 320/5 mg lub 320/10 mg, 49,2%/28,4% w grupie otrzymującej 320 mg samego walsartanu, 50,8%/38,2% w grupie otrzymującej 5 mg lub 10 mg amlodypiny i 50%/31,1% w grupie otrzymującej placebo. Najczęstsze zdarzenia niepożądane w grupie 320/5 mg to ból głowy (5,5%), zawroty głowy (3,9%), biegunka (3,1%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (3,1%), zapalenie oskrzeli (2,4%), niestrawność (2,4%), zmęczenie (2,4%) urazy kończyn (2,4%) i obrzęki obwodowe (2,4%), które były porównywalne z innymi ramionami leczenia. Najczęstsze zdarzenia w grupie 320/10 mg to obrzęki obwodowe (9,5% w porównaniu z 12,6% w grupie otrzymującej 10 mg amlodypiny), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (2,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (2,4%), zawroty głowy (1,9%), astenia (1,4%) i zmęczenie (1,4%), które były porównywalne z innymi ramionami leczenia. Skutki uboczne działania leku były podobne w obu ramionach leczenia. Nie stwierdzono zgonów w żadnych badaniach, a poważne zdarzenia niepożądane były bardzo rzadkie (1 pacjent w grupie 320/5 mg, 2 pacjentów w grupie 320/10 mg). Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych było również sporadyczne (2 pacjentów w grupie 20/5 mg i 5 pacjentów w grupie 320/10 mg). W fazie przedłużonej badania zdarzenia niepożądane obserwowano u 41,4% (n=167). Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane to zapalenie oskrzeli (4,5%), ból pleców (2,5%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (2,5%) i zapalenie zatok (16%). Obrzęk każdego typu obserwowano u 2,2%. Poważne zdarzenia niepożądane obserwowano u 4,2%, nie zgłoszono zgonów, a występowanie działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wyniosło 3,2%.

## Aneks 13. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 46. Wyniki z zakresu skuteczności - porównania bezpośrednie - zmienne binarne.

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Badanie EXALT - amlodypina/walsartan vs losartan - 3. Tydzień</b>							
Kontrola ciśnienia	74/241 (30,7%)	38/247 (15,4%)	2,44 (1,57; 3,79)	0,0001	15,32 (7,96; 22,68)	<0,0001	6,53 (4,41; 12,56)
Odpowiedź na leczenie	157/241 (65,1%)	85/247 (34,4%)	3,56 (2,45; 5,17)	<0,0001	30,73 (22,29; 39,18)	<0,0001	3,25 (2,55; 4,49)
Obrzęki obwodowe przed lub podczas odpowiedniej wizyty	2/241 (0,8%)	2/247 (0,8%)	1,03 (0,14; 7,34)	0,9803	0,02 (-1,58; 1,62)	0,9803	-
<b>Badanie EXPLOR - amlodypina/walsartan vs amlodypina/atenolol</b>							
<b>8. tydzień</b>							
Kontrola ciśnienia	91/193 (47,2%)	86/200 (43,0%)	1,18 (0,79; 1,76)	0,4085	4,15 (-5,68; 13,98)	0,4081	-
<b>24. tydzień</b>							
Kontrola ciśnienia	108/193 (56,0%)	118/200 (59,0%)	0,88 (0,59; 1,32)	0,5421	-3,04 (- 12,81; 6,73)	0,5419	-
<b>Badanie NCT01001572 - amlodypina/walsartan vs walsartan - 8. Tydzień</b>							
Odpowiedź pod względem DBP	230/328 (70,1%)	170/323 (52,6%)	2,11 (1,53; 2,91)	0,0000	17,49 (10,13; 24,85)	<0,0001	5,72 (4,02; 9,87)
Kontrola DBP	216/328 (65,9%)	164/323 (50,8%)	1,87 (1,36; 2,56)	0,0001	15,08 (7,59; 22,57)	0,0001	6,63 (4,43; 13,17)
Kontrola BP ogółem	201/328 (61,3%)	127/323 (39,3%)	2,44 (1,78; 3,35)	<0,0001	21,96 (14,47; 29,46)	<0,0001	4,55 (3,39; 6,91)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Tab. 47. Wyniki z zakresu skuteczności - porównania bezpośrednie - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
<b>Badanie EXALT - amlodypina/walsartan vs losartan - 3. Tydzień</b>								
MSSBP (mmHg)	241	-24,00	b.d.	247	-14,80	b.d.	-9,20 (-14,65; -3,75)	0,0010
MSDBP (mmHg)	241	-9,80	b.d.	247	-4,80	b.d.	-5,00 (-7,96; -2,04)	0,0010
<b>Badanie EXPLOR - amlodypina/walsartan vs amlodypina/atenolol</b>								
<b>8. tydzień<sup>#</sup></b>								
Aix (%)	181	-2,21	10,49	187	3,61	10,39	-5,82 (-7,95; -3,69)	<0,0001
SBP (mmHg)	183	-10,92	15,96	189	-8,30	15,40	-2,62 (-5,81; 0,57)	0,1082

Punkt końcowy	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
<b>24. tydzień<sup>***</sup></b>								
<b>Parametry tętnicy</b>								
SBP (mmHg)	176	-13,70	1,15	178	-9,70	1,09	-4,00 (-4,23; -3,77)	<0,0001
DBP (mmHg)	176	-7,92	0,76	178	-8,11	0,73	0,19 (0,03; 0,35)	0,0170
PP (mmHg)	176	-5,51	0,65	178	-1,77	0,63	-3,74 (-3,87; -3,61)	<0,0001
Aix (%)	176	-4,10	0,72	178	2,40	0,70	-6,50 (-6,65; -6,35)	<0,0001
Aix@75 (%)	176	-5,65	0,84	178	-2,81	0,84	-2,84 (-3,02; -2,66)	<0,0001
Amplifikacja PP	176	0,05	0,13	178	-0,05	0,13	0,10 (0,07; 0,13)	<0,0001
CF-PWV (m/s)	176	-0,98	0,18	178	-0,95	0,17	-0,03 (-0,07; 0,01)	0,1079
<b>Ciśnienie krwi mierzone w ramieniu</b>								
SBP (mmHg)	176	-12,90	1,14	178	-11,80	1,11	-1,10 (-1,33; -0,87)	<0,0001
Średnie BP (mmHg)	176	-10,10	0,94	178	-10,10	0,91	0,00 (-0,19; 0,19)	1,0000
DBP (mmHg)	176	-7,85	0,70	178	-7,94	0,68	0,09 (-0,05; 0,23)	0,2207
PP (mmHg)	176	-5,02	0,71	176	-3,66	0,70	-1,36 (-1,51; -1,21)	<0,0001
<b>Poziom tętnicy szyjnej</b>								
SBP (mmHg)	193*	-14,80	20,01	200*	-11,20	18,95	-3,60 (-7,46; 0,26)	0,0680
DBP (mmHg)	193*	-7,24	10,00	200*	-8,24	10,04	1,00 (-0,98; 2,98)	0,3233
PP (mmHg)	193*	-5,66	12,92	200*	-4,02	12,73	-1,64 (-4,18; 0,90)	0,2058
Aix (%)	193*	-5,64	13,89	200*	2,25	13,86	-7,89 (-10,63; -5,15)	<0,0001
Aix@75 (%)	193*	-5,61	11,67	200*	-2,81	11,88	-2,80 (-5,13; -0,47)	0,0189
<b>Pomiar w warunkach ambulatoryjnych</b>								
SBP (mmHg)	183	-14,49	14,61	185	-16,94	14,55	2,45 (-0,53; 5,43)	0,1079
DBP (mmHg)	183	-8,17	9,74	185	-10,45	9,66	2,28 (0,30; 4,26)	0,0247
PP (mmHg)	183	-6,32	0,81	185	-6,48	0,81	0,16 (-0,01; 0,33)	0,0589
<b>Badanie NCT01001572 - amlodypina/walsartan vs walsartan - 8. Tydzień</b>								
MSDBP (mmHg)	328	-10,30	7,06	323	-6,60	7,19	-3,70 (-4,79; -2,61)	<0,0001
MSSBP (mmHg)	328	-14,90	11,05	323	-7,00	10,96	-7,90 (-9,59; -6,21)	<0,0001
<b>Badanie CL3-05520-006 - amlodypina/walsartan vs indapamid - 12. Tydzień</b>								
SBP w pozycji leżącej w warunkach ambulatoryjnych	232	-19,72	16,13	233	-20,84	14,85	1,12 (-1,70; 3,94)	0,4365

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz; MSSBP - skurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej (ang. *mean seated systolic blood pressure*); MSDBP - rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej (ang. *mean seated diastolic blood pressure*); b.d. - brak danych; Aix - indeks augmentacji ciśnienia (ang. *augmentation index*); SBP - skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*); DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); PP - ciśnienie pulsu (ang. *pulse pressure*); CF-PWV - prędkość fali tętna szyjno-udowego (ang. *carotid-femoral pulse wave velocity*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

\* Przez okres 8 pierwszych tygodni badania pacjenci otrzymywali leczenie w dawkach: amlodypina/walsartan: 5/80 mg, amlodypina/atenolol: 5/50 mg. \*\* Podczas analizy danych dla 24. Tygodnia badania należy mieć na uwadze, że przez okres 8 pierwszych tygodni badania pacjenci otrzymywali leczenie w dawkach: amlodypina/walsartan: 5/80 mg, amlodypina/atenolol: 5/50 mg, a następnie dawki były zwiększane dwukrotnie do wartości: amlodypina/walsartan: 10/160 mg, amlodypina/atenolol 10/100 mg i utrzymane przez 16 następnym tygodni.

^ Ze względu na brak raportowania liczby pacjentów, u których oceniano dane punkty końcowe w publikacji do badania EXPLOR, tam, gdzie było to możliwe, liczebności przyjęto na podstawie danych z rejestru clinicaltrials.gov.

Punkt końcowy	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p

\* W tekście publikacji oraz w suplemencie do publikacji brak jest danych na temat liczebności populacji, w jakiej analizowano dane punkty końcowe, z tego względu przyjęto liczebności pacjentów randomizowanych do poszczególnych grup w badaniu EXPLOR.

Tab. 48. Wyniki z zakresu skuteczności - porównania pośrednie.

Punkt końcowy	Badanie	OR (95% CI)			RD lub ciągłe (95% CI)		
		AML/VAL vs VAL	AML + VAL vs VAL	Porównanie pośrednie	AML/VAL vs VAL	AML + VAL vs VAL	Porównanie pośrednie
Odpowiedź DBP	NCT01001572 vs Philipp 2007 + Sinkiewicz 2009	2,11 (1,53; 2,91)	1,71 (1,29; 2,26)	1,23 (0,81; 1,89)	17,49 (10,13; 24,85)	12 (6; 18)	5,49 (-4,01; 14,99)
Kontrola DBP	NCT01001572 vs Sinkiewicz 2009	1,87 (1,36; 2,56)	1,50 (1,09; 2,06)	1,25 (0,80; 1,95)	15,08 (7,59; 22,57)	9,82 (2,14; 17,51)	5,26 (-5,47; 15,99)
Zmiana MSDBP	NCT01001572 vs Philipp 2007 + Sinkiewicz 2009	n.d.	n.d.	n.d.	-3,70 (-4,79; -2,61)	-2,99 (-3,91; -2,07)	-0,71 (-2,14; 0,72)
Zmiana MSSBP	NCT01001572 vs Philipp 2007 + Sinkiewicz 2009	n.d.	n.d.	n.d.	-7,90 (-9,59; -6,21)	-4,51 (-5,99; -3,03)	-3,39 (-5,64; -1,14)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); AML/VAL - amlodypina/walsartan - produkt w jednej tabletkę; AML + VAL - amlodypina + walsartan - produkty w 2 oddzielnych tabletkach; VAL - walsartan; DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); MSDBP - średnia wartość rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej (ang. *mean seated diastolic blood pressure*); MSSBP - średnia wartość skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej (ang. *mean seated systolic blood pressure*).

Tab. 49. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa.

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Badanie EXALT - amlodypina/walsartan vs losartan - 12. Tydzień</b>							
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	104/241 (43,2%)	94/247 (38,1%)	1,24 (0,86; 1,77)	0,2519	5,10 (-3,61; 13,80)	0,2511	-
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane	1/241 (0,4%)	2/247 (0,8%)	0,51 (0,05; 5,67)	0,5840	-0,39 (-1,78; 0,99)	0,5753	-
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	33/241 (13,7%)	32/247 (13,0%)	1,07 (0,63; 1,80)	0,8106	0,74 (-5,29; 6,77)	0,8106	-
<b>Najczęstsze zdarzenia niepożądane (&gt; 2%)</b>							
Zawroty głowy*	13/241 (5,4%)	9/247 (3,6%)	1,51 (0,63; 3,60)	0,3544	1,75 (-1,94; 5,44)	0,3521	-
Ból głowy	8/241 (3,3%)	11/247 (4,5%)	0,74 (0,29; 1,86)	0,5188	-1,13 (-4,56; 2,29)	0,5165	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	8/241 (3,3%)	11/247 (4,5%)	0,74 (0,29; 1,86)	0,5188	-1,13 (-4,56; 2,29)	0,5165	-
Obrzęki obwodowe	7/241 (2,9%)	11/247 (4,5%)	0,64 (0,24; 1,68)	0,3676	-1,55 (-4,88; 1,78)	0,3625	-

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Niedociśnienie	9/241 (3,7%)	3/247 (1,2%)	3,16 (0,84; 11,80)	0,0877	2,52 (- 0,24; 5,28)	0,0731	-
Skurcze mięśni	4/241 (1,7%)	7/247 (2,8%)	0,58 (0,17; 2,00)	0,3878	-1,17 (- 3,80; 1,45)	0,3804	-
Zakażenie dróg moczowych	6/241 (2,5%)	4/247 (1,6%)	1,55 (0,43; 5,57)	0,5008	0,87 (- 1,65; 3,39)	0,4984	-
Ból pleców	4/241 (1,7%)	5/247 (2,0%)	0,82 (0,22; 3,08)	0,7651	-0,36 (- 2,75; 2,02)	0,7645	-
Zmęczenie	6/241 (2,5%)	2/247 (0,8%)	3,13 (0,62; 15,65)	0,1652	1,68 (- 0,58; 3,94)	0,1456	-
Ból stawów	6/241 (2,5%)	0/247 (0,0%)	13,66 (0,77; 243,88)	0,0754	2,49 (0,38; 4,60)	0,0209	40,17 (21,73; 264,88)
Ból kończyn	5/241 (2,1%)	1/247 (0,4%)	5,21 (0,60; 44,94)	0,1331	1,67 (- 0,30; 3,64)	0,0960	-
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>							
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	1/241 (0,4%)	0/247 (0,0%)	3,09 (0,13; 76,16)	0,4907	0,41 (- 0,72; 1,55)	0,4739	-
Zakażenie układu moczowego	0/241 (0,0%)	1/247 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,39)	0,5098	-0,40 (- 1,53; 0,72)	0,4794	-
Zawroty głowy	0/241 (0,0%)	1/247 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,39)	0,5098	-0,40 (- 1,53; 0,72)	0,4794	-
<b>Badanie EXPLOR - amlodypina/walsartan vs amlodypina/atenolol - 24. Tydzień</b>							
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>							
Jakiegolwiek poważne zdarzenie niepożądane	4/193 (2,1%)	4/200 (2,0%)	1,04 (0,26; 4,21)	0,9594	0,07 (- 2,72; 2,87)	0,9594	-
Wrzodzące zapalenie jelita grubego	1/193 (0,5%)	0/200 (0,0%)	3,12 (0,13; 77,18)	0,4862	0,52 (- 0,89; 1,93)	0,4720	-
Uraz głowy	0/193 (0,0%)	1/200 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,49)	0,5139	-0,50 (- 1,89; 0,89)	0,4799	-
Rak ust (lub jamy ustnej)	1/193 (0,5%)	0/200 (0,0%)	3,12 (0,13; 77,18)	0,4862	0,52 (- 0,89; 1,93)	0,4720	-
Złośliwy nowotwór	0/193 (0,0%)	1/200 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,49)	0,5139	-0,50 (- 1,89; 0,89)	0,4799	-
Ciąża	0/193 (0,0%)	1/200 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,49)	0,5139	-0,50 (- 1,89; 0,89)	0,4799	-
Próba samobójcza	0/193 (0,0%)	1/200 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,49)	0,5139	-0,50 (- 1,89; 0,89)	0,4799	-
Zator płucny	1/193 (0,5%)	0/200 (0,0%)	3,12 (0,13; 77,18)	0,4862	0,52 (- 0,89; 1,93)	0,4720	-

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Usuwanie torbieli	1/193 (0,5%)	0/200 (0,0%)	3,12 (0,13; 77,18)	0,4862	0,52 (- 0,89; 1,93)	0,4720	-
Leczenie przepuklin pachwinowych	0/193 (0,0%)	1/200 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,49)	0,5139	-0,50 (- 1,89; 0,89)	0,4799	-
Artroplastyka	1/193 (0,5%)	0/200 (0,0%)	3,12 (0,13; 77,18)	0,4862	0,52 (- 0,89; 1,93)	0,4720	-
Inne niekorzystne zdarzenia							
Obrzęk obwodowy	30/193 (15,5%)	31/200 (15,5%)	1,00 (0,58; 1,73)	0,9904	0,04 (- 7,12; 7,21)	0,9904	-
<b>Badanie NCT01001572 - amlodypina/walsartan vs walsartan - 24. Tydzień</b>							
Poważne zdarzenia niepożądane							
Polipy macicy	0/329 (0,0%)	1/325 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,09)	0,4957	-0,31 (- 1,15; 0,54)	0,4760	-
<b>Badanie CL3-05520-006 - amlodypina/walsartan vs indapamid - 12. Tydzień</b>							
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane	2/236 (0,8%)	2/236 (0,8%)	1,00 (0,14; 7,16)	1,0000	0,00 (- 1,65; 1,65)	1,0000	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane niesklasyfikowane jako poważne	46/236 (19,5%)	27/236 (11,4%)	1,87 (1,12; 3,13)	0,0167	8,05 (1,57; 14,53)	0,0149	12,42 (6,88; 63,80)
Obrzęk obwodowy	3/236 (1,3%)	1/236 (0,4%)	3,03 (0,31; 29,30)	0,3392	0,85 (- 0,80; 2,50)	0,3147	-
Przypadkowe przedawkowanie	4/236 (1,7%)	0/236 (0,0%)	9,15 (0,49; 171,00)	0,1382	1,69 (- 0,14; 3,53)	0,0700	-
Zawroty głowy	5/236 (2,1%)	0/236 (0,0%)	11,24 (0,62; 204,39)	0,1021	2,12 (0,11; 4,12)	0,0382	47,20 (24,26; 871,47)
Nieżyt żołądka	3/236 (1,3%)	0/236 (0,0%)	7,09 (0,36; 138,02)	0,1960	1,27 (- 0,37; 2,91)	0,1294	-
Hipercholesterolemia	4/236 (1,7%)	3/236 (1,3%)	1,34 (0,30; 6,05)	0,7043	0,42 (- 1,76; 2,60)	0,7033	-
Hiperurykemia	3/236 (1,3%)	0/236 (0,0%)	7,09 (0,36; 138,02)	0,1960	1,27 (- 0,37; 2,91)	0,1294	-
Hipokaliemia	12/236 (5,1%)	2/236 (0,8%)	6,27 (1,39; 28,32)	0,0171	4,24 (1,20; 7,27)	0,0062	23,60 (13,75; 83,32)
Grypa	3/236 (1,3%)	1/236 (0,4%)	3,03 (0,31; 29,30)	0,3392	0,85 (- 0,80; 2,50)	0,3147	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

\* Według danych ze strony [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) wartość n/N (%) dla komparatora wynosi 8/247 (3,2%).

## Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram QUORUM [Moher 1999]. .....	17
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram QUORUM [Moher 1999]. .....	19
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram QUORUM [Moher 1999]. .....	20
Rys. 4. Odpowiedź pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi - 8. tydzień - iloraz szans. ....	36
Rys. 5. Odpowiedź pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi - 8. tydzień - różnica ryzyka. ....	36
Rys. 6. Zmiana średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej - 8. tydzień - średnia różnica. ....	37
Rys. 7. Zmiana średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej - 8. tydzień - średnia różnica. ....	38

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	7
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. ....	10
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. ....	11
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym. ....	12
Tab. 5. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy. ....	21
Tab. 6. Badanie EXALT - zmienne binarne - 3. tydzień. ....	30
Tab. 7. Badanie EXALT - zmienne ciągłe - 3. tydzień. ....	31
Tab. 8. Badanie EXPLOR - zmienne binarne - 8. i 24. tydzień. ....	31
Tab. 9. Badanie EXPLOR - zmienne ciągłe - 8. i 24. tydzień. ....	32
Tab. 10. Badanie NCT01001572 - zmienne binarne - 8. tydzień. ....	34
Tab. 11. Badanie NCT01001572 - zmienne ciągłe - 8. tydzień. ....	34
Tab. 12. Badanie CL3-05520-006 - zmienne ciągłe - 12. tydzień. ....	34
Tab. 13. Odpowiedź pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi - 8. tydzień. ....	35
Tab. 14. Kontrola pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi - 8. tydzień. ....	36
Tab. 15. Zmiana średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej - 8. tydzień. ....	37
Tab. 16. Zmiana średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej - 8. tydzień. ....	38
Tab. 17. Profil bezpieczeństwa - badanie EXALT - 12. tydzień. ....	39
Tab. 18. Profil bezpieczeństwa - badanie EXPLOR - 24. tydzień. ....	40
Tab. 19. Profil bezpieczeństwa - badanie NCT01001572 - 24. tydzień. ....	41
Tab. 20. Profil bezpieczeństwa - badanie CL3-05520-006 - 12. tydzień. ....	42
Tab. 21. Zestwienie zdarzeń niepożądanych AML/VAL vs AML+VAL. ....	43
Tab. 22. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 17.09.2018) [adrreports.eu]. ....	45
Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 25.04.2018. ....	58
Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 25.04.2018. ....	59
Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 25.04.2018. ....	60
Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 25.04.2018. ....	61
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 25.04.2018. ....	62
Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 25.04.2018. ....	64



Tab. 29. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 25.04.2018. ....	65
Tab. 30. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 13.10.2017. ....	66
Tab. 31. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 25.04.2018. ....	68
Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. ....	72
Tab. 33. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	80
Tab. 34. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. ....	81
Tab. 35. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. ....	83
Tab. 36. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....	84
Tab. 37. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....	85
Tab. 38. Wyjściowe dane demograficzne.....	89
Tab. 39. Przyczyny nieukończenia badania. ....	91
Tab. 40. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej. ....	94
Tab. 41. Metodyka badań - badania dla interwencji.....	97
Tab. 42. Metodyka badań - badania dla komparatora. ....	98
Tab. 43. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	100
Tab. 44. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. ....	102
Tab. 45. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. ....	102
Tab. 46. Wyniki z zakresu skuteczności - porównania bezpośrednie - zmienne binarne. ..	105
Tab. 47. Wyniki z zakresu skuteczności - porównania bezpośrednie - zmienne ciągłe. ....	105
Tab. 48. Wyniki z zakresu skuteczności - porównania pośrednie. ....	107
Tab. 49. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa.....	107

# Bibliografia

- AK Candezek Combi** <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materiały-2017/5093-105-2017-zlc>
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- APD Dipperam** Deleżyńska D, Rogalska M, Dobek M, Macioch T, Niewada M. Dipperam® (amlodypina + walsartan) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego – analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2017
- AWA Candezek Combi** <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materiały-2017/5093-105-2017-zlc>
- Caro 2012** Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Health* 2012;15:796-803.
- Cramer 2008** Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008 Jan-Feb;11(1):44-7.
- Bangalore 2007** Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007 Aug;120(8):713-9.
- Gupta 2010** Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):399-407.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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
- Sherill 2011** Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Dec;13(12):898-909.
- Ustawa refundacyjna 2011** 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)