

Amlodypina + walsartan +
hydrochlorotiazyd (Valtricom[®])
w leczeniu samoistnego nadciśnienia
tętniczego

Analiza kliniczna

Warszawa, listopad 2019

Autorzy

[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
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez KRKA-Polska Sp. z o. o.

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
Słowa kluczowe	15
1 Cel analizy klinicznej.....	16
2 Analiza problemu decyzyjnego	17
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	18
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania.....	20
3 Metody	21
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	21
3.1.1 Kryteria włączenia.....	21
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	22
3.2 Źródła danych	23
3.3 Strategie wyszukiwania badań	23
3.4 Selekcja informacji	26
3.5 Ocena wiarygodności badań	26
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	27
3.7 Analiza statystyczna	28
4 Wyniki przeglądu systematycznego	29
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	29
4.1.1 Kizilirmak 2013	29
4.1.2 Ocena jakości badań wtórnych	30
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	32
4.2.1 Metody badań randomizowanych.....	34
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	38
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	39
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	40
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	41
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania	41
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych.....	44
5 Analiza skuteczności.....	46
5.1 AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ	49
5.1.1 Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi.....	49
5.1.2 Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi.....	50
5.1.3 Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg.....	51
5.1.4 Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania	52
5.1.5 Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt	53

5.1.6	Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania 54	
5.1.7	Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi	55
5.2	AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL	56
5.2.1	Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi.....	56
5.2.2	Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi.....	57
5.2.3	Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg.....	58
5.2.4	Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania	59
5.2.5	Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt	60
5.2.6	Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania	61
5.2.7	Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi	62
5.3	AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ	63
5.3.1	Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi.....	63
5.3.2	Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi	64
5.3.3	Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg.....	65
5.3.4	Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania	66
5.3.5	Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt	67
5.3.6	Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania	68
5.3.7	Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi	69
6	Analiza bezpieczeństwa.....	71
6.1	AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ	72
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	72
6.1.2	Zdarzenia niepożądane	73
6.1.3	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania.....	76
6.2	AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL	77
6.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	77
6.2.2	Zdarzenia niepożądane	78
6.2.3	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania.....	81
6.3	AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ	82
6.3.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	82
6.3.2	Zdarzenia niepożądane	83
6.3.3	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania.....	86
7	Analiza efektywności praktycznej.....	88
7.1	EXCITE	90
7.2	SIMPLIFY.....	92
7.3	Ocena jakości badań	94
8	Dodatkowe dowody naukowe	96
8.1	Machnicki 2015	96

8.2	Xie 2014	96
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	98
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 98	
9.2	Europejska Agencja Leków	98
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	99
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	99
10	Ograniczenia.....	101
11	Dyskusja	104
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań	109
13	Wnioski.....	115
14	Aneks	117
14.1	Analiza skuteczności	117
14.2	Arkusze oceny badania wg Jadad	119
14.3	Arkusze oceny wg skali Cochrane	120
14.4	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	122
14.5	Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	126
14.5.1	Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	126
14.5.2	Wersja dla badań kohortowych.....	128
14.6	Spis badań włączonych	129
14.7	Spis badań wykluczonych	131
14.8	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	133
14.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	134
	Spis rysunków	136
	Spis tabel	140
	Bibliografia	143

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AML	amlodypina (ang. <i>amlodipine</i>)
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCSH	ang. <i>British Committee for Standards in Haematology</i>
bd	brak danych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DBP	ciśnienie rozkurczowe (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
HCTZ	hydrochlorotiazyd (ang. <i>hydrochlorothiazidum</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
m	niższe dawki analizowanych terapii podwójnych i trójnych
mm Hg	milimetry słupa rtęci
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MPR	czas posiadania leków (ang. <i>medical possession ratio</i>)
MSDBP	średnie ciśnienie rozkurczowe podczas siedzenia (ang. <i>mean sitting diastolic blood pressure</i>)
MSSBP	średnie ciśnienie skurczowe podczas siedzenia (ang. <i>mean sitting systolic blood pressure</i>)
Ni	liczba chorych, w grupie przyjmujących badaną interwencję
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
Nk	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NT/BP	nadciśnienie tętnicze (ang. <i>blood pressure</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PDC	odsetek chorych przyjmujących leczenie (ang. <i>proportion of days covered</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
RCT	randomizowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trials</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SBP	ciśnienie skurczowe (ang. <i>systolic blood pressure</i>)

SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SPC	połączenie substancji czynnych w jednej tabletkie (ang. <i>single pill combination</i>)
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAL	walsartan (ang. <i>valsartan</i>)
w	wyższe dawki analizowanych terapii podwójnych i potrójnych
wg	według

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Valtricom® (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

Uwzględniając wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016) oraz obecnie stosowane i refundowane w Polsce preparaty, w pierwszym etapie prac jako komparator w niniejszej analizie przyjęto terapię trójlekową prowadzoną jednocześnie preparatami prostymi zawierającymi amlodypinę i preparatami złożonymi walsartan i hydrochlorotiazzyd. W przypadku braku takich badań zaplanowano rozszerzenie kryteriów włączenia o badania z interwencją niezależnie od stosowania leków w jednej tabletkie oraz komparatorem zdefiniowanym jako terapia podwójna niezależnie od połączenia lekowego.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazzyd) u dorosłych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. terapią prowadzoną jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazzyd (pierwszy etap analizy).

Poszukiwano również opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazzyd) w porównaniu z wybranymi komparatorami w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia) oraz badań oceniających efektywność praktyczną preparatu zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazzyd w postaci jednej tabletki.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych nie odnaleziono publikacji oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazzyd; jedna tabletkie) w leczeniu

samoistnego nadciśnienia tętniczego. Również na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

W związku z powyższym rozszerzono kryteria włączenia opracowań wtórnych na publikacje dotyczące leczenia chorych terapią potrójną za pomocą preparatów zawierających amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd.

Ostatecznie do analizy włączono 1 przegląd systematycznych (Kizilimak 2013: 1 publikacja pełnotekstowa + 1 abstrakt), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii skojarzonych (trój- i dwulekowych).

W przeglądzie systematycznym Kizilimak 2013 wykazano większą skuteczność terapii trójlekowych stanowiących połączenie antagonisty receptora angiotensyny II (walsartan lub omelsartan), amlodypiny i hydrochlorotiazynu w dowolnych dawkach w porównaniu do terapii podwójnych w zakresie zmiany ciśnienia krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z wybranym komparatorem w ramach pierwszego etapu prac. Stąd rozszerzono kryteria włączenia dowodów naukowych.

Do dnia 17 października 2019 r. dla analizowanej terapii potrójnej (AML+VAL+HCTZ) zidentyfikowano tylko 1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne (4 publikacje pełnotekstowe + 6 abstraktów) bezpośrednio porównujące:

- terapię potrójną (amlodypina + walsartan +hydrochlorotiazyd) za pomocą trzech oddzielnych preparatów zawierających rozpatrywane substancje czynne vs terapię podwójną (amlodypina + walsartan, amlodypina + hydrochlorotiazyd lub walsartan + hydrochlorotiazyd) za pomocą preparatów zawierających odpowiednie substancje czynnych w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 145 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg).

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (badanie Calhoun 2009: 4 publikacje + 6 abstraktów).

Badanie składało z 2-tygodniowego okresu zwiększania dawki i kolejnych 6 tygodni obserwacji po osiągnięciu docelowych dawek analizowanych substancji czynnych.

W 3. tygodniu badania (od początku badania do 3. tygodnia badania) analizowano wyniki **dla dawek niższych (n):**

- **AML+VAL+HCTZ 5/160/12,5 mg,**
- AML+VAL 5/160 mg,
- VAL+HCTZ 160/12,5 mg,
- AML+HCTZ 5/12,5 mg,

natomiast w **9. tygodniu badania** (od początku badania do 9. tygodnia badania) wyniki **dla dawek wyższych (w):**

- **AML+VAL+HCTZ 10/320/25 mg,**

- AML+VAL 10/320 mg,
- VAL+HCTZ 320/25 mg,
- AML+HCTZ 10/25 mg.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa **terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ** w porównaniu z **terapią podwójną VAL+HCTZ**, na podstawie badania Calhoun 2009 wykazała:

- **w analizie skuteczności:**

- istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi w 3. tygodniu badania (MD=-5,00 [95%CI: -7,51; -2,49], $p<0,0001$) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-7,60 [95%CI: -9,27; -5,93], $p<0,00001$);
- istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej VAL+HCTZ w 3. tygodniu badania (MD=-2,80 [95%CI: -4,21; -1,39], $p<0,0001$) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-5,10 [95%CI: -6,16; -4,04], $p<0,00001$);
- istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do VAL+HCTZ zarówno w 3. tygodniu badania (OR=1,72 [95%CI: 1,33; 2,23], $p<0,0001$; RD=0,12 [95%CI: 0,06; 0,17], $p<0,0001$; $NNT_{2\text{ tyg.}}=9$ [95%CI: 6; 17]), jak i w 9. tygodniu badania (OR=2,04 [95%CI: 1,48; 2,80], $p<0,0001$; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14], $p<0,00001$; $NNT_{9\text{ tyg.}}=10$ [95%CI: 6; 8]);
- istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi w 9. tygodniu badania na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do VAL+HCTZ (OR=2,59 [95%CI: 2,03; 3,31], $p<0,00001$; RD=0,22 [95%CI: 0,17; 0,28], $p<0,00001$; $NNT_{9\text{ tyg.}}=5$ [95%CI: 4; 6]);
- istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi podczas którejkolwiek z wizyt na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do VAL+HCTZ (OR=2,49 [95%CI: 1,86; 3,34], $p<0,00001$; RD=0,15 [95%CI: 0,11; 0,20], $p<0,00001$; $NNT_{9\text{ tyg.}}=7$ [95%CI: 5; 10]);
- istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem skurczowym krwi lub zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do VAL+HCTZ (OR=2,64 [95%CI: 1,83; 3,81], $p<0,00001$; RD=0,11 [95%CI: 0,07; 0,15], $p<0,00001$; $NNT_{9\text{ tyg.}}=10$ [95%CI: 7; 15]);
- istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-6,40 [95%CI: -9,54; -3,26], $p<0,0001$);
- istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany

ciśnienia rozkurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-4,20 [95%CI: -6,26; -2,14], p<0,0001);

- **w analizie bezpieczeństwa:**

- o porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w obu grupach badania (OR=1,00 [95%CI: 0,79; 1,26], p=ns; RD=-0,001 [-0,06; 0,06], p=ns);
- o porównywalną częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania Calhoun 2009 z wyjątkiem: obrzęku obwodowego - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL+HCTZ (0,9% vs 4,5%, OR=5,18 [95%CI: 1,98; 13,59], p=0,0008; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,05], p=0,0002; NNT_{8 tyg.}=25 [20; 50]);
- o brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie AML+VAL+HCTZ i VAL+HCTZ (zawroty głowy: OR=0,96 [95%CI: 0,31; 2,99], p=ns; RD=-0,0004 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; niedociśnienie: OR=0,64 [95%CI: 0,18; 2,27], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; obrzęk obwodowy: OR=2,89 [95%CI: 0,12; 71,07], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,003; 0,01], p=ns).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa **terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ** w porównaniu z **terapią podwójną AML+VAL**, na podstawie badania Calhoun 2009 wykazała:

- **w analizie skuteczności:**

- o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej AML+VAL w 3. tygodniu badania (MD=-3,30 [-4,96; -1,64], p<0,0001) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-6,20 [95%CI: -7,87; -4,53], p<0,00001);
- o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej AML+VAL w 3. tygodniu badania (MD=-1,50 [95%CI: -2,64; -0,36], p<0,01) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-3,30 [95%CI: -4,36; -2,24], p<0,00001)
- o istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL zarówno w 3. tygodniu badania (OR=1,54 [95%CI: 1,19; 2,00], p=0,001; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,14], p=0,001; NNT_{8 tyg.}=12 [95%CI: 8; 25]) , jak i w 9. tygodniu badania (OR=1,59 [95%CI: 1,15; 2,21], p=0,005; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10], p=0,05; NNT_{8 tyg.}=17 [95%CI: 10; 50]);
- o istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi w 9. tygodniu badania na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL (OR=2,05 [95%CI: 1,60; 2,62], p<0,00001; RD=0,17 [95%CI: 0,11; 0,22], p<0,00001; NNT_{8 tyg.}=6 [95%CI: 5; 10]);

- o istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi podczas którejkolwiek z wizyt na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL (OR=2,18 [95%CI: 1,62; 2,93], $p<0,00001$; RD=0,13 [95%CI: 0,08; 0,17], $p<0,00001$; NNT_{8 tyg.}=8 [95%CI: 6; 13]);
- o istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem skurczowym krwi lub zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL (OR=1,87 [95%CI: 1,27; 2,73], $p=0,001$; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10], $p=0,001$; NNT_{8 tyg.}=17 [95%CI: 10; 50]);
- o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej AML+VAL w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-6,20 [95%CI: -9,24; -3,16], $p<0,0001$);
- o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej AML+VAL w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-4,80 [95%CI: -7,15; -2,45], $p<0,0001$);
- **w analizie bezpieczeństwa:**
 - o porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w obu grupach badania (OR=1,01 [95%CI: 0,80; 1,28], $p=ns$; RD=-0,003 [-0,05; 0,06], $p=ns$);
 - o porównywalną częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania Calhoun 2009 z wyjątkiem:
 - zawrotów głowy - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+VAL w porównaniu do AML+VAL+HCTZ (OR=3,56 [95%CI: 1,90; 6,68], $p<0,0001$; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,08], $p<0,0001$; NNH_{8 tyg.}=20 [95%CI: 12; 33]);
 - obrzęku obwodowego - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL (OR=0,50 [95%CI: 0,31; 0,83], $p=0,006$; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; 0,01], $p=0,006$; NNH_{8 tyg.}=20 [95%CI: 12; 33]);
 - o brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie AML+VAL+HCTZ i AML+VAL (zawroty głowy: OR=2,94 [95%CI: 0,59; 14,60], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,003; 0,02], $p=ns$; niedociśnienie: OR=8,81 [95%CI: 0,47; 164,07], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,001; 0,01], $p=ns$; obrzęk obwodowy: OR=0,49 [95%CI: 0,04; 5,37], $p=ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,004], $p=ns$).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa **terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ** w porównaniu z **terapią podwójną AML+HCTZ**, na podstawie badania Calhoun 2009 wykazała:

- **w analizie skuteczności:**

- o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej AML+HCTZ w 3. tygodniu badania (MD=-6,00 [95%CI: -9,02; -2,98], $p<0,0001$) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-8,20 [95%CI: -9,87; -6,53], $p<0,00001$);
 - o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej AML+HCTZ w 3 tygodniu badania (MD=-3,50 [95%CI: -5,26; -1,74], $p<0,0001$) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-5,30 [95%CI: -6,36; -4,24], $p<0,00001$);
 - o istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ zarówno w 3. tygodniu badania (OR=2,01 [95%CI: 1,55; 2,60], $p<0,00001$; $NNT_{8\text{ tyg.}}=7$ [95%CI: 5; 10]), jak i w 9. tygodniu badania (OR=2,25 [95%CI: 1,64; 3,08], $p<0,00001$; RD=0,12 [95%CI: 0,07; 0,16], $p<0,00001$; $NNT_{8\text{ tyg.}}=9$ [95%CI: 7; 15]);
 - o istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi w 9. tygodniu badania na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ (OR=2,98 [95%CI: 2,33; 3,82], $p<0,00001$; RD=0,26 [95%CI: 0,20; 0,32], $p<0,00001$; $NNT_{8\text{ tyg.}}=4$ [95%CI: 4; 5]);
 - o istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi podczas którejkolwiek z wizyt na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ (OR=3,21 [95%CI: 2,40; 4,28], $p<0,00001$; RD=0,21 [95%CI: 0,16; 0,26], $p<0,00001$; $NNT_{8\text{ tyg.}}=5$ [95%CI: 4; 7]);
 - o istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem skurczowym krwi lub zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ (OR=2,76 [95%CI: 1,92; 3,98], $p<0,00001$; RD=0,12 [95%CI: 0,08; 0,16], $p<0,00001$; $NNT_{8\text{ tyg.}}=9$ [95%CI: 4; 13]);
 - o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej AML+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-11,50 [95%CI: -17,13; -5,87], $p<0,0001$);
 - o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej AML+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-8,00 [95%CI: -11,92; -4,08], $p<0,0001$);
- **w analizie bezpieczeństwa:**
 - o porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w obu grupach badania (OR=0,88 [95%CI: 0,70; 1,11], $p=ns$; RD=-0,03 [-0,09; 0,03], $p=ns$);

- o porównywalną częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania Calhoun 2009 z wyjątkiem:
 - zawrotów głowy - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+HCTZ w porównaniu do AML+VAL+HCTZ (OR=2,05 [95%CI: 1,22; 3,47], p=0,007; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,07], p=0,006; NNH_{6 tyg.}=25 [95%CI: 14; 100]);
 - obrzęku obwodowego - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ (OR=0,48 [95%CI: 0,29; 0,78], p=0,003; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; 0,02], p=0,003; NNH_{6 tyg.}=na);
 - dyspepsji (niestrawności) - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+HCTZ w porównaniu do AML+VAL+HCTZ (OR=6,39 [95%CI: 1,43; 28,43], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03,], p=0,005; NNH_{6 tyg.}=50 [95%CI: 33; 100]);
- o brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie AML+VAL+HCTZ i AML+HCTZ (zawroty głowy: OR=5,83 [95%CI: 0,70; 48,61], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,0004; 0,02], p=ns; niedociśnienie: OR=8,74 [95%CI: 0,47; 162,62], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,001; 0,01], p=ns; obrzęk obwodowy: OR=0,19 [95%CI: 0,02; 1,64], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,001], p=ns).

W ramach wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono dwa badania dotyczące efektywności praktycznej preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazynu) w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wyniki zarówno badania EXCITE, jak i SIMPLIFY potwierdzają skuteczność terapii potrójnej trzema substancjami czynnymi (AML+VAL+HCTZ) w postaci jednej tabletki w zakresie zmiany ciśnienia skurczowe, jak i rozkurczowego krwi.

Ponadto, wyniki badania obserwacyjnego (badanie EXCITE, wyszczególnienie wyników dla poszczególnych dawek), w którym oceniano stosowanie terapii potrójnej w postaci jednej tabletki, są spójne z wynikami randomizowanego badania klinicznego oceniającego stosowanie terapii potrójnej oddzielnymi preparatami.

Wnioski

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność terapii potrójnej: amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd w porównaniu z wszystkimi analizowanymi terapiami podwójnymi: amlodypina + walsartan, amlodypina + hydrochlorotiazyd, walsartan + hydrochlorotiazyd w zakresie zmiany zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego krwi. W przypadku stosowania terapii potrójnej większy odsetek chorych osiąga prawidłowe ciśnienie krwi (<140/90 mm Hg).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, terapia potrójna za pomocą trzech preparatów zawierających odpowiednio amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd może być uznana za terapię o większej skuteczności niż terapie podwójne za pomocą dwóch preparatów zawierających analizowane substancje czynne oraz porównywalnym ryzyku

wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem zarówno terapii potrójnej i podwójnej.

Zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Valtricom), właściwości farmakokinetycznych preparatu Valtricom® zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd szybkość i intensywność wchłaniania substancji czynnych z produktu złożonego są takie same jak w przypadku podania w postaci pojedynczych substancji. W związku z tym można ostrożnie wnioskować o porównywalnej skuteczności terapii potrójnej preparatem złożonym z trzech substancji oraz leczenia skojarzonego prowadzonego jednocześnie oddzielnymi preparatami. Potwierdzają to dane z badań obserwacyjnych, w których raportowane średnie zmiany ciśnienia tętniczego były zbliżone do tych obserwowanych w badaniu Calhoun 2009.

Badania dotyczące efektywności praktycznej wskazują na skuteczność preparatu zawierającego trzy substancje czynne (amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd; jedna tabletką) w zakresie zmiany ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym przy korzyściach związanych z ograniczeniem liczby przyjmowanych tabletek (redukcja tzw. „pill burden”).

Mając na uwadze ugruntowaną pozycję analizowanych leków w terapii nadciśnienia tętniczego, również w terapii potrójnej, nie należy się spodziewać przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych w analizowanym problemie decyzyjnym.

Wprowadzenie finansowania preparatu zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd zapewni dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności w populacji chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, zalecanej m. in. w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT 2019).

Słowa kluczowe

amlodypina, walsartan, hydrochlorotiazyd, nadciśnienie tętnicze

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Valtricom® (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną (AML), walsartanem (VAL) i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

Uwzględniając wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016) oraz obecnie stosowane i refundowane w Polsce preparaty, jako komparator w niniejszej analizie przyjęto terapię trójlekową prowadzoną jednocześnie preparatami prostymi zawierającymi amlodypinę i preparatami złożonymi walsartan i hydrochlorotiazyd.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: Przekopińska B., Macioch T., Niewada M., Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: Przekopińska B., Macioch T., Niewada M., Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019.

Schemat PICO(S)

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Valtricom® (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*):

- (P) populacja docelowa, którą stanowią dorośli pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną;
- wnioskowana interwencja, którą stanowi preparat złożony z trzech substancji (jedna tabletką) o składzie identycznym, jak preparat Valtricom®:
 - amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd: 5 mg + 160 mg + 12,5 mg;
 - amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd: 10 mg + 160 mg + 12,5 mg;
 - amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd: 10 mg + 160 mg + 25 mg;
- (C) komparatory, do których należy: terapia prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi:
 - amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd: 5 mg + 160 mg + 12,5 mg;
 - amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd: 10 mg + 160 mg + 12,5 mg;
 - amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd: 10 mg + 160 mg + 25 mg;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - zmianę ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);
 - odpowiedź na leczenie;
 - jakość życia;
 - wszystkie zdarzenia niepożądane, jakie były raportowane (w odnalezionych publikacjach) w trakcie terapii przeciwnadciśnieniowej.
- (S) typ badań, tj.:
 - badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane;
 - efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej;

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

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Nadciśnienie tętnicze zaliczane jest do głównych problemów zdrowotnych, społecznych oraz ekonomicznych na całym świecie, w tym również w Polsce. Według danych WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) problem nadciśnienia tętniczego dotyczy prawie 1 mld ludzi w wieku powyżej 25 lat (Baszczuk 2014). Liczba osób z nadciśnieniem tętniczym rośnie tj. jak podają dane WHO wzrosła z około 600 milionów w 1980 roku do około miliarda w 2008 roku i prognozuje się, że do 2025 roku częstość występowania nadciśnienia tętniczego w populacji całego globu wzrośnie do 29,2% (wówczas nadciśnienie tętnicze będzie dotyczyć około 1,650 mld osób) (Baszczuk 2014, WHO 2013, Kearney 2004). Nadciśnienie tętnicze wykazuje zróżnicowane rozpowszechnienie w poszczególnych regionach i krajach świata tj. wg danych WHO najczęściej występuje w Afryce (~46% populacji), a najrzadziej na kontynentach amerykańskich (~35% populacji) (Baszczuk 2014, WHO 2013).

Polska należy do krajów o stosunkowo wysokim odsetku chorych na nadciśnienie tętnicze (Baszczuk 2014). W Polsce przeprowadzono kilka badań epidemiologicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego (NFZ 2019):

- Pol-MONICA przeprowadzone w latach 1983/84, 1987/88 oraz 1992/93 – pierwsze standaryzowane badania epidemiologiczne koordynowane przez WHO;
- NATPOL I (1994 r.), NATPOL II (1997 r.), NATPOL III PLUS (2002 r.);
- WOBASZ (2003-2005);
- NATPOL 2011;
- PolSenior (Zdrojewski 2012);
- WOBASZ II (2013-2014);
- praca Małyszko 2019, w której opublikowano wyniki badania przeprowadzonego w 2017 roku w ramach międzynarodowej akcji screeningowej (*May Measurement Month 2017—MMM2017*) (Małyszko 2019).

Według danych *NCD RiskFactor Collaboration* (NCD-RisC) w 2015 roku odsetek dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym w Polsce wynosił 38,1% wśród mężczyzn oraz 30,6% wśród kobiet. Według wybranych polskich badań epidemiologicznych przeprowadzonych w latach 1997-2017 nadciśnienie tętnicze występuje u od 29% (NATPOL PLUS) do 45% (WOBASZ II) dorosłej populacji oraz nawet u 76% osób w wieku 65 r.ż. i powyżej (PolSenior) (NFZ 2019) – patrz Tab. 1.

Według danych opublikowanych w ramach *Mapy potrzeb zdrowotnych*, rejestrowane współczynniki zapadalności i rozpowszechnienia wynosiły w 2016 r. odpowiednio 1,5 tys. oraz 27,9 tys. na 100 tys. mieszkańców (MPZ 2018).

Tab. 1. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce - wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych (NFZ 2019, Baszczuk 2014).

Badanie	Rok badania	Wielkość próby	Wiek respondentów	Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego
Pol-MONICA	1987-1988 oraz 1992-1993	389 z Warszawy	45-64	41%
		322 z Tarnobrzegu	45-64	42%
NATPOL II	1997	1664	18-91	44%
NATPOL III PLUS	2002	3051	18-94	29-36%
WOBASZ	2003-2005	14755	20-74	37%
NATPOL 2011	2011	2413	18-79	33%
PolSenior	2012	4929	65+	76%
WOBASZ II	2013-2014	6163	19-99	45%
MMW2017	2017	5843	18+	35%

Obciążenie chorobą

W celu określenia obciążenia nadciśnieniem tętniczym wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. DALY wyrażone jest jako suma YLL oraz YLD. Miara YLL – liczba utraconych lat życia (ang. *years of life lost*), odpowiada liczbie zgonów pomnożonej przez standardową oczekiwaną długość życia w wieku, w którym nastąpił zgon. Natomiast miara YLD – liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *years lost due to disability*) bierze pod uwagę liczbę nowych przypadków w określonym czasie pomnożoną przez przeciętny czas trwania choroby oraz współczynnik określający nasilenie choroby (w skali od 0 – pełne zdrowie, do 1 – zgon) (WHO DALY).

W Tab. 2 przedstawiono wartości wskaźników DALY, YLL oraz YLD raportowane na stronie WHO dla 2016 roku (WHO DALY 2016). Na stronie WHO nadciśnienie tętnicze wyrażono jako chorobę nadciśnieniową serca (ang. *hypertensive heart disease*). W 2016 roku, w Polsce, nadciśnienie tętnicze, związane było z utratą 60,5 tys. DALY.

Tab. 2. Wartość wskaźnika DALY/YLL/YLD dla nadciśnienia tętniczego.

Region	Wartość DALY	Wartość YLL	Wartość YLD
Cały świat	19 101 tys.	17 722 tys.	1 379 tys.
Polska	60,5 tys.	46,3 tys.	14,2 tys.

DALY – lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*); YLD – liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *years lost due to disability*); YLL – liczba utraconych lat życia (ang. *years of life lost*).

W badaniu przeprowadzonym w 1999 roku (badanie oceniające całkowite nakłady finansowe z przebiegu leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce – program PENT) oszacowano, że wartość obciążenia ekonomicznego związanego z nadciśnieniem tętniczym wynosi około 14 mld PLN rocznie, w tym 30,8% stanowią wydatki ponoszone na konsultacje lekarskie;

26,6% koszty utraconej produktywności; 21% koszty związane z hospitalizacją; 11,4% wydatki na badania laboratoryjne oraz 10,2% wydatki na leki (Paczkowska 2012).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

W chwili obecnej liczba technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest długa, tj. leki stosowane w NT refundowane są w ramach następujących grup:

- grupa 36.0 – leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe;
- grupa 39.0 – leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego;
- grupa 40.0 – leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego;
- grupa 41.0 – antagonisty wapnia - pochodne dihydropirydyny;
- grupa 44.0 – inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone;
- grupa 45.0 - antagonisty angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone.

Biorąc pod uwagę wybór technologii opcjonalnej dla produktu leczniczego Valtricom®, w niniejszej analizie odstępiono od przedstawiania wszystkich leków refundowanych aktualnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a przedstawiono poziom refundacji tylko tych leków, które zostały wybrane jako komparator dla wnioskowanej interwencji tj. preparaty amlodypiny 5 i 10 mg oraz walsartanu + hydrochlorotiazyd 160 mg + 12,5 mg oraz 160 mg + 25 mg. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ, w Polsce nie są refundowane żadne preparaty zawierające sam hydrochlorotiazyd. Refundowane są jedynie preparaty zawierające hydrochlorotiazyd w połączeniu z innymi substancjami, w tym preparaty zawierające walsartan + hydrochlorotiazyd. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w Polsce Valtricom® zastąpi terapię amlodypiną stosowaną w skojarzeniu z walsartanem + hydrochlorotiazydem podawanymi w jednej tabletkie (zgodnie z brzmieniem wnioskowanego wskazania Valtricom® jest zarejestrowany jako leczenia zastępujące przyjmowanie amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazyd zarówno w trzech oddzielnych preparatach jak i w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne).

Wykaz technologii opcjonalnych uwzględnionych w niniejszej analizie z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: Przekopińska B., Macioch T., Niewada M., Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w jednej tabletkie oraz wybranego komparatora. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzenia kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana interwencja i komparator były jak najbliższe wnioskowanemu (drugi etap; patrz niżej).

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną;

Interwencja:

- etap pierwszy: preparat złożony z trzech substancji: amlodypina, walsartan, hydrochlorotiazyd (jedna tabletką) bez względu na skład (dawkę pojedynczych substancji w preparacie);
- etap drugi w przypadku braku interwencji z etapu pierwszego: terapia potrójna niezależnie od stosowania leków w jednej tabletkie.

Komparatory:

- etap pierwszy: terapia prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd, bez względu na dawkę;
- etap drugi w przypadku braku komparatora z etapu pierwszego: terapia podwójna niezależnie od połączenia.

Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności:

- zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);
- prawidłowe ciśnienie tętnicze (<140/90 mm Hg);

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd; jedna tabletką) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego w analizowanej populacji chorych. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd; jedna tabletką) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),
- badania porównujące różne dawkowanie substancji czynnych terapii potrójnych AML+VAL+HCTZ,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,
- brak publikacji pełnotekstowej.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 17 października 2019 r.;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 17 października 2019 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 17 października 2019 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 17 października 2019 r.;

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 17 października 2019 r.) w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AMMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 17 października 2019 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w jednej tabletkie zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy. Na etapie selekcji uwzględniono badania mając na uwadze kryteria włączenia z etapu drugiego (tj. kryteria rozszerzające).

W strategii wyszukiwania badań dla bazy EMBASE zastosowano ograniczenie dotyczące typów poszukiwanych badań (randomizowane badania kliniczne, opracowania wtórne, badania dotyczące efektywności praktycznej). W bazach PubMed, *the Cochrane Library* i CRD nie zastosowano takiego ograniczenia ze względu na małą liczbę trafień.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 17.10.19 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	hypertension [MeSH]	248 216
#2	hypertension	495 392
#3	high blood pressure	601 195
#4	blood pressure, high	601 196
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	601 196
#6	amlodipine [MeSH]	3 716
#7	amlodipine	5 446
#8	#6 OR #7	5 446
#9	valsartan [MeSH]	2 234
#10	valsartan	3 743
#11	#9 OR #10	3 743
#12	hydrochlorothiazide [MeSH]	6 756
#13	hydrochlorothiazide	8 884
#14	#12 OR #13	8 884
#15	#8 AND #11 AND #14	171
#16	#5 AND #15	149

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 17.10.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	hypertension/exp	723 823
#2	hypertension	923 524
#3	'high blood pressure'/exp	723 823
#4	'high blood pressure'	27 731
#5	'blood pressure, high'/exp	723 823
#6	'blood pressure, high'	1 914
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	987 391
#8	amlodipine/exp	21 874
#9	amlodipine	24 713
#10	#4 OR #5	24 713
#11	valsartan/exp	11 504
#12	valsartan	13 693
#13	#7 OR #8	13 693
#14	hydrochlorothiazide/exp	26 347
#15	hydrochlorothiazide	29 836

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#16	#10 OR #11	29 836
#17	#6 AND #9 AND #12	1 531
#18	#7 AND #17	1 368
#19	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 771 077
#20	'review'/exp OR ((literature NEAR/3 review*):ab,ti) OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 843 736
#21	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	260 437
#22	#20 AND #21	204 897
#23	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	310 770
#24	#22 OR #23	382 426
#25	'real world' OR practic* OR effectiveness OR retrospective OR observational OR registry OR registries	4 223 870
#26	#19 OR #24 OR #25	5 732 284
#27	#18 AND #26	794
#28	#22 AND [embase]/lim	784

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 17.10.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	16 863
#2	hypertension	61 945
#3	high blood pressure	23 878
#4	blood pressure, high	23 878
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	77 781
#6	MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees	1 454
#7	amlodipine	3 625
#8	#6 OR #7	3 625
#9	MeSH descriptor: [Valsartan] explode all trees	757
#10	valsartan	2 074
#11	#9 OR #10	2 074
#12	MeSH descriptor: [Hydrochlorothiazide] explode all trees	1 979
#13	hydrochlorothiazide	3 855
#14	#12 OR #13	3 625
#15	#8 AND #11 AND #14	157
#16	#5 AND #15	149
#17	#16 in Cochrane Reviews	16

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) oraz COCHRANE (Higgins 2011), a opracowania wtórne oceniano przy pomocy skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 14.2, 14.3, 14.4).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 14.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■■■■) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi.

Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych przedstawiono różnicę średnich (MD, ang. *mean difference*) w porównywanym efekcie. W przypadku braku odpowiednich wartości odchylenia/błędu standardowego dla średnich w analizowanych ramionach, skorzystano z odpowiednich wartości *p* (podanych w publikacji; przy założeniu rozkładu normalnego) lub wartości MD podanych w publikacji wraz z błędem standardowych (SE, ang. *standard error*).

Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności (95%CI, ang. *95% confidence interval*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem, przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz strony wybranych agencji oceny technologii medycznych z data odcięcia 17 października 2019 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (co najmniej 2 autorów, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach, strategia wyszukiwania badań). Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 3.3.

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd; jedna tabletką) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Również na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

W związku z powyższym rozszerzono kryteria włączenia opracowań wtórnych na publikacje dotyczące leczenia chorych terapią potrójną za pomocą preparatów zawierających amlodypiną, walsartan i hydrochlorotiazyd (leczenie skojarzone).

Ostatecznie do analizy włączono 1 przegląd systematycznych (1 publikacja pełnotekstowa + 1 abstrakt), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii skojarzonych: trójlekowych i dwulekowych, w tym leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem.

Diagram wg QUOROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę włączonych i wyłączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziałach 14.6 i 14.7.

4.1.1 Kizilirmak 2013

Celem badania **Kizilirmak 2013** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii podwójnych i potrójnych z zastosowaniem substancji czynnych będących antagonistami receptora angiotensyny II, antagonistami kanału wapniowego lub diuretykami, u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

W tym celu przeszukano bazy PubMed, EMBASE, Cochrane i BIOSIS pod kątem randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną lub badań jednoramiennych opublikowanych od stycznia 1990 r. do kwietnia 2012 r. Do przeglądu kwalifikowano badania w języku angielskim, w których leczenie trwało nie dłużej niż 24 tygodnie. Nie ustalono żadnych kryteriów dotyczących zaślepienia badania, charakterystyki pacjentów w badaniu, czy definicji nadciśnienia tętniczego. Do analizy włączono 11 badań (w tym badanie Calhoun 2009 uwzględnione w niniejszym przeglądzie systematycznym), głównie randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne z grupą kontrolną, w których zastosowano połączenie amlodypiny, hydrochlorotiazydu oraz walsartanu lub omelsartanu.

Analiza wykazała, że kombinacje trójlekowe bez względu na dawkę substancji czynnych są bardziej skuteczne niż terapie podwójne w zakresie obniżania ciśnienia krwi, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego (różnica: 5,8/3,5 mm Hg; $p < 0,0001$ dla SBP i DBP). Terapie trójlekowe skuteczniej obniżają również całodobowe (24-godzinne) ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi (mierzone w ramach ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia krwi) w porównaniu do terapii podwójnych (różnica: 7,1/4,5 mm Hg; $p < 0,0001$ dla SBP i DBP). Ponadto, w przypadku terapii potrójnych (w porównaniu do terapii podwójnych) znacznie więcej chorych osiąga prawidłowe ciśnienie krwi (OR=2,16; $p < 0,0001$).

Ponadto, analiza wykazała również, że terapie potrójne nie zwiększają ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych (OR=0,96; $p = 0,426$). Dodanie do odpowiednich terapii podwójnych amlodypiny, hydrochlorotiazydu lub substancji czynnej będącej antagonistą receptora angiotensyny II nie wpływa na ryzyko występowania zdarzeń nieporządných.

W przeglądzie systematycznym wykazano większą skuteczność terapii trójlekowych stanowiących połączenie antagonisty receptora angiotensyny II (walsartan lub omelsartan), amlodypiny i hydrochlorotiazydu w dowolnych dawkach w porównaniu do terapii podwójnych w zakresie zmiany ciśnienie krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

4.1.2 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badanie wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowanie wtórne Kizilirmak 2013 charakteryzowało się niską jakością w skali AMSTAR 2, co spowodowane jest m. in.: nieprzedstawienie listy badań wykluczonych wraz z podaniem przyczyny wykluczenia oraz brakiem oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu (krytyczne domeny w skali AMSTAR 2). Szczegółową ocenę opracowania wtórego Kizilirmak 2013 przedstawia poniższa tabela.

Tab. 7. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Kizilirmak 2013
------------------------------	-----------------

1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	nie
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	nie
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	nie
Ogólna ocena	niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) u dorosłych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. terapią prowadzoną jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd (leczenie skojarzone).

Przy pomocy zastosowanych strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (AML+VAL+HCTZ) w analizowanej populacji chorych (patrz rozdz. 7) oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono poniżej (Rys. 1).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych (etap pierwszy) nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z wybranym komparatorem. W związku z tym rozszerzono kryteria włączenia dowodów naukowych.

Do dnia 17 października 2019 r. dla analizowanej terapii potrójnej (AML+VAL+HCTZ) zidentyfikowano 1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne (4 publikacje pełnotekstowe + 6 abstraktów) bezpośrednio porównujące:

- **terapię potrójną (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) za pomocą trzech oddzielnych preparatów zawierających rozpatrywane substancje czynne (leczenie skojarzone) vs terapię podwójną (amlodypina + walsartan, amlodypina + hydrochlorotiazyd lub walsartan + hydrochlorotiazyd) za pomocą preparatów zawierających odpowiednie substancje czynne** w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 145 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg).

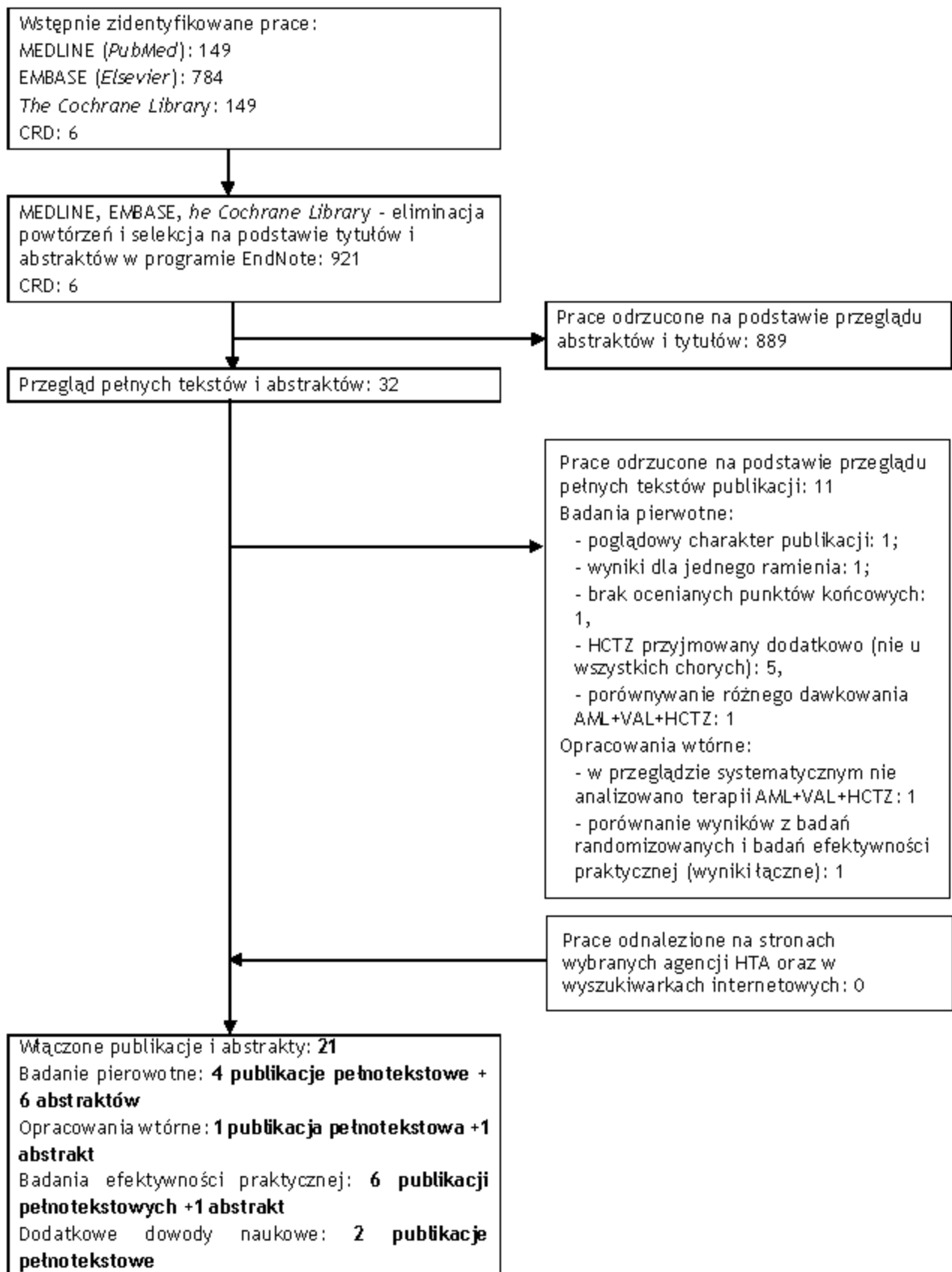
Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (**badanie Calhoun 2009: 4 publikacje + 6 abstraktów**).

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.6.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.7.

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie terapii potrójnej (skojarzonej) za pomocą trzech preparatów zawierających substancje czynne: amlodypina, walsartan i hydrochlorotiazyd) z terapiami podwójnymi (amlodypina + walsartan, amlodypina + hydrochlorotiazyd lub walsartan + hydrochlorotiazyd) za pomocą preparatów zawierających odpowiednie substancje czynne - badanie Calhoun 2009 (4 publikacje pełnotekstowe + 6 abstraktów).

Badanie **Calhoun 2009** to międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazidem w porównaniu do leczenia skojarzonego amlodypiną i walsartanem, amlodypiną i hydrochlorotiazidem lub walsartanem i hydrochlorotiazidem, w populacji dorosłych (wiek 18-85 lat) chorych z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie skurczowe [SBP; MSSBP]: ≥ 145 mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe [DBP; MSDBP]: ≥ 100 mm Hg; średnia z 3 pomiarów ciśnienia krwi wykonywanych podczas siedzenia).

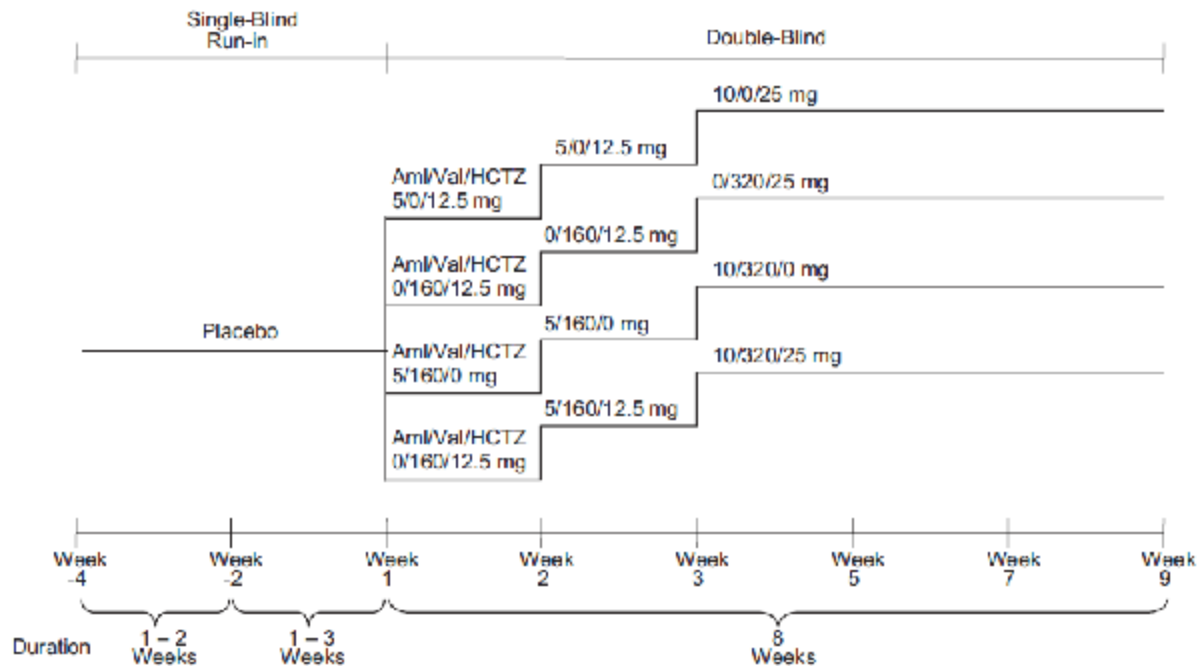
Nasilenie choroby podczas kwalifikacji do badania Calhoun 2009 oceniano wg klasyfikacji nadciśnienia tętniczego: stopień 2 lub 3 wg publikacji Mancia 2007; stopień 2 wg publikacji Chobanian 2003.

Badanie obejmowało 2 okresy (patrz Rys. 2):

- pojedynczo zaślepiony tzw. okres „run in”, w którym chorzy przyjmowali placebo przez maksymalnie 4 tygodnie;
- 8-tygodniowy, podwójnie zaślepiony okres leczenia obejmujący:
 - o 2-tygodniowy okres zwiększania dawki;
 - o 6-tygodniowy okres, w którym wszyscy chorzy przyjmowali docelowe dawki odpowiednich substancji czynnych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

W przypadku chorych przyjmujących w momencie badania przesiewowego leki przeciwnadciśnieniowe wymagające odstawienia stopniowego, okres „run in” poprzedzono tygodniowym okresem, w którym chorzy przerywali dotychczasowe leczenie.

Rys. 2. Schemat badania Calhoun 2009.



Podczas okresu „run in” chorzy monitorowali ciśnienie skurczowe i rozkurczowe dwa razy dziennie. Pacjenci z ciśnieniem skurczowym większym lub równym 180 mm Hg i/lub ciśnieniem rozkurczowym większym lub równym 110 mm Hg (ciężkie nadciśnienie tętnicze) randomizowano natychmiastowo. Natomiast pozostałych chorych, którzy spełnili kryteria włączenia do badania podczas wizyty w klinice randomizowano w stosunku 1:1:1:1 do jednej z czterech grup:

- **AML/VAL/HCTZ 10/320/25 mg raz dziennie,**
- VAL/HCTZ 320/25 mg raz dziennie,
- AML/VAL 10/320 mg raz dziennie,
- AML/HCTZ 10/25 mg raz dziennie.

Po randomizacji pierwsze 2 tygodnie leczenia (z 8-tygodniowego podwójnie zaślepionego okresu) obejmowały okres, w którym zwiększano dawkę podawanych substancji czynnych (patrz Rys. 2), aż do momentu uzyskania dawki docelowej (patrz wyżej), którą przyjmowano przez kolejne 6 tygodni. Chorzy w grupie AML/HCT przez pierwsze 2 tygodnie przyjmowali 5 mg amlodypiny i 12,5 mg hydrochlorotiazydu, w grupie VAL/HCTZ - 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu, w grupie AML/VAL - 5 mg amlodypiny i 160 mg walsartanu, natomiast chorzy w grupie AML/VAL/HCTZ przez pierwszy tydzień przyjmowali 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu, a przez kolejny tydzień - 5 mg amlodypiny, 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Walsartan podawano w postaci tabletek w dawce 160 mg, hydrochlorotiazyd w postaci kapsułek w dawce 12,5 mg lub 25 mg, a amlodypinę w postaci kapsułek w dawce 5 mg lub 10 mg. Przez cały czas trwania badania (od badania przesiewowego) chorzy przyjmowali codziennie po dwie tabletki i dwie kapsułki, z wyjątkiem dni, w którym zaplanowane były wizyty w klinice. Ze względu na zaślepienie badania placebo podawano jako tabletkę lub kapsułkę. W celu utrzymania zaślepienia badania podawane leki znajdowały się

w identycznych opakowaniu z takimi samymi etykietami. Ponadto, podawane leki (również placebo) nie różniły się wyglądem, wagą czy zapachem.

Analizę skuteczności w badaniu Calhoun 2009 przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*), określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, u których zmierzono ciśnienie skurczowe i rozkurczowe na początku badania i co najmniej raz w trakcie trwania badania, a analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w podwójnie zaślepionej części badania.

Do badania włączono łącznie 2 271 chorych, w tym 583 chorych w ramieniu AML+VAL+HCTZ, 559 chorych w ramieniu VAL/HCTZ, 568 chorych w ramieniu AML/VAL oraz 561 chorych w ramieniu AML/HCTZ.

Charakterystykę badania włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji i schemat	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
Calhoun 2009	międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	bd (15 krajów)	2 271, w tym: AML+VAL+HCTZ: 583 VAL+HCTZ: 559 AML+VAL: 568 AML+HCTZ: 561	8 tygodni Badanie składało się z 2 okresów: <ul style="list-style-type: none"> pojedynczo zaślepiony okres „run in”, w których chorzy przyjmowali placebo przez maksymalnie 4 tygodnie; 8-tygodniowy, podwójnie zaślepiony okres leczenia. 	chorzy w wieku 18-85 lat z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 145 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg)	<ul style="list-style-type: none"> AML (10 mg) + VAL (320 mg) + HCTZ (25 mg), N=583; AML (10 mg) + VAL (320 mg), N= 568; VAL (320 mg) + HCTZ (25 mg), N= 559; AML (10 mg) + HCTZ (25 mg), N=561

bd - brak danych

Tab. 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Calhoun 2009	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Novartis Pharmaceuticals Corporation.	Tak*	H: bd (domyślnie <i>superiority</i>)	Tak

*populacja oceny skuteczności, N=2 236; populacja oceny bezpieczeństwa, N=2 268

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie Calhoun 2009 charakteryzowało się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad).

Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011) uwzględniała ryzyko błędu w następujących domenach: randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletność wyników, selektywne raportowanie oraz inne czynniki.

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania Calhoun 2009 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen. Jedynie w domenie „zaślepienie oceny efektów” ryzyko błędów systematycznych jest nieznane, ze względu na brak informacji w badaniu, pozwalających na oceny ryzyka błędów systematycznych w tej domenie. W badaniu wspomniano jedynie, że pomiary ciśnienia krwi u jednego chorego wykonywane były głównie przez tego samego członka zespołu.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Po dwóch nieślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Calhoun 2009	2*	2	1	5	IIA

*interaktywny system odpowiedzi głosowej (Lacourciere 2011)

Tab. 11. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	Calhoun 2009	Komentarz (Calhoun 2009)
Randomizacja	niskie	Randomizacja właściwa.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie*	Interaktywny system odpowiedzi głosowej.*
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów).
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	Brak informacji dotyczących zaślepienia oceny efektów**.
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.

*Lacourciere 2011; **pomiaru ciśnienia krwi u jednego chorego wykonywane głównie przez tego samego członka zespołu

Legenda patrz aneks 14.3.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania włączonego do analizy.

Tab. 12. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Calhoun 2009	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 do 85 lat; umiarkowane lub ciężkie (stopnia 2 lub 3; stopnia 3 w zależności od klasyfikacji*) nadciśnienie tętnicze (średnie ciśnienie skurczowe [SBP; MSSBP]: ≥ 145 mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe [DBP; MSDBP]: ≥ 100 mm Hg; średnia z 3 pomiarów ciśnienia krwi wykonywanych podczas siedzenia); kobiety rok po menopauzie, po sterylizacji chirurgicznej lub stosujące skuteczną metodę antykoncepcji inną niż hormonalne środki antykoncepcyjne; 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z MSSBP ≥ 200 mm Hg lub MSDBP ≥ 120 mm Hg; przyjmowanie więcej niż 4 leków przeciwnadciśnieniowych; chorzy, którzy przyjmowali wcześniej 3 leki przeciwnadciśnieniowe przy MSSBP/MSDBP $\geq 140/90$ mm Hg, 2 leki przy MSSBP/MSDBP $\geq 180/110$ mm Hg lub nie przyjmowali żadnych leków przeciwnadciśnieniowych przy MSSBP/MSDBP $< 140/90$ mm Hg; nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków, encefalopatia nadciśnieniowa, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienności, zawał mięśnia sercowego lub jakiegokolwiek zabieg rewaskularyzacji; dławica piersiowa; blok serca 2 lub 3 stopnia; znacząca arytmia lub wady zastawek serca; cukrzyca typu 1 lub niekontrolowana cukrzyca typu 2; choroba trzustki, wątroby lub nerek;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> • stężenie sodu i/lub potasu w surowicy <132,0 mmol/L i <3,3 mmol/L (odpowiednio); • jednoczesne przyjmowanie leków mających wpływ na ciśnienie krwi;

*stopnia 2 lub 3 wg publikacji Mancina 2007, stopnia 3 wg publikacji Chobanian 2003.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Badanie Calhoun 2009 dotyczyło stosowania terapii potrójnej amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazydem (AML+VAL+HCTZ) w porównaniu do terapii dwulekowej walsartanem i

hydrochlorotiazydem (VAL+HCTZ), amlodypiną i walsartanem (AML+VAL) lub amlodypiną i hydrochlorotiazydem (AML+HCTZ) w populacji chorych z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 145 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg).

Do badania włączono chorych w wieku 18-85 lat z umiarkowanym lub ciężkim (stopnia 2 lub 3 wg publikacji Mancina 2007 lub stopnia 2 wg publikacji Chobanian 2003) nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 145 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg). Na początku badania stosunek M_{SSBP}/M_{SDBP} (średniego ciśnienia skurczowego/rozkurczowego podczas siedzenia) w całkowitej populacji chorych wynosił 169,9/106,5 mm Hg. Przed rozpoczęciem badania, 30,2% pacjentów randomizowanych przyjmowało inhibitory konwertazy angiotensyny, 18,1% - pochodne dihydropirydyny, 17,3% - tiazidy, 16,4% - leki będące antagonistami angiotensyny II, 12,5% - B-blokery w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Średni czas trwania terapii u chorych randomizowanych wynosił około 9 lat.

Proces randomizacji w badaniu był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej włączonego badania klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Charakterystyka pacjentów w badaniu Calhoun 2009.

Charakterystyka	Badanie Calhoun 2009			
	AML+VAL+HCTZ (N=583)	VAL+HCTZ (N=559)	AML+VAL (N=568)	AML+HCTZ (N=561)
Płeć, n (%)				
Mężczyzna	316 (54,2)	303 (54,2)	319 (56,2)	317 (56,5)
Kobieta	267 (45,8)	256 (45,8)	249 (43,8)	244 (43,5)
Wiek, lata				
Średnia (SD)	53,3 (10,3)	53,1 (10,4)	52,8 (10,3)	53,6 (10,1)
<65 lat, n (%)	501 (85,9)	483 (86,4)	492 (86,6)	478 (85,2)
≥ 65 lat, n (%)	82 (14,1)	76 (13,6)	76 (13,4)	83 (14,8)
Rasa, n (%)				
Biała	420 (72,0)	412 (73,7)	403 (71,0)	392 (69,9)

Charakterystyka	Badanie Calhoun 2009			
	AML+VAL+HCTZ (N=583)	VAL+HCTZ (N=559)	AML+VAL (N=568)	AML+HCTZ (N=561)
Czarna	98 (16,8)	93 (16,6)	91 (16,0)	107 (19,1)
Inna	65 (11,1)	54 (9,7)	74 (13,0)	62 (11,1)
Pochodzenie etniczne, n (%)				
Hiszpanie/ Latynosi	152 (26,1)	141 (25,2)	148 (26,1)	147 (26,2)
Nie-Hiszpanie/ Latynosi	431 (73,9)	418 (74,8)	420 (73,9)	414 (73,8)
MSSBP, mm Hg, średnia (SD)	169,6 (14,5)	169,5 (13,8)	169,6 (13,7)	170,8 (14,3)
MSDBP, mm Hg, średnia (SD)	106,4 (5,1)	106,2 (5,1)	106,6 (5,1)	107,1 (5,1)

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Calhoun 2009	<ul style="list-style-type: none"> zmiana MSSBP i MSDBP w trakcie trwania całego badania (od początku badania [wartości początkowe] do ostatniej obserwacji w badaniu); 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana MSSBP i MSDBP po 5, 7 i 9 tygodniach (w stosunku do wartości początkowych); odsetek chorych z MSSBP <140 mm Hg, MSDBP <90 mm Hg i MSSBP/MSDBP <140/90 mm Hg po 5, 7 i 9 tygodniach oraz podczas ostatniej obserwacji w badaniu; zmiana w stosunku do wartości wyjściowych średniego ciśnienia krwi zmierzonego w ramach ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi*

W badaniu Calhoun 2009 nie oceniano jakości życia; *Lacourciere 2011

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

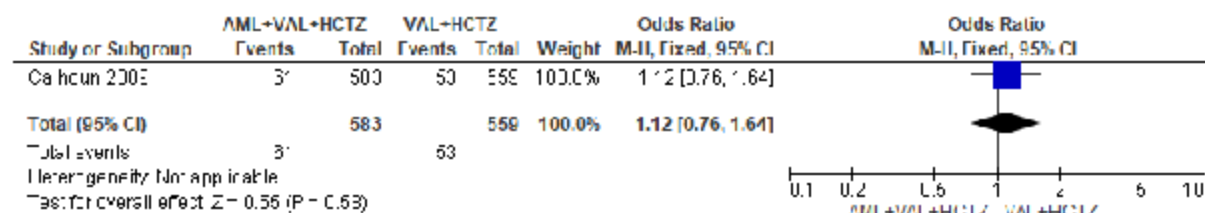
Przyczyny nieukończenia badania Calhoun 2009 przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania Calhoun 2009.

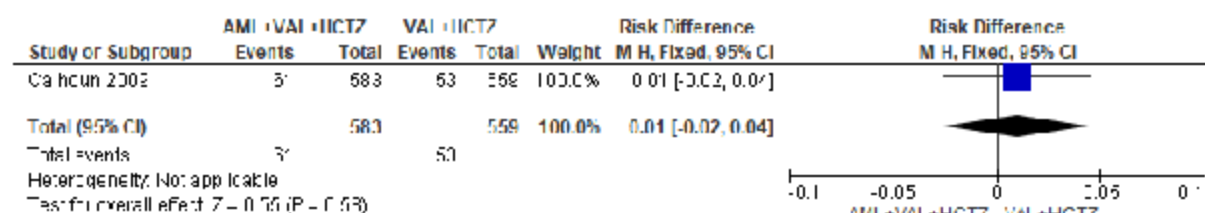
Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie badania łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania badania						
			Zdarzenia niepożądane, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Niezdawalający efekt terapeutyczny, n (%)	Problemy administracyjne, n (%)	Naruszenie protokołu, n (%)	Inne, n (%)
Calhoun 2009									
AML+VAL+HCTZ	583	61 (10,5)	24 (4,1)	11 (1,9)	8 (1,4)	4 (0,7)	5 (0,9)	9 (1,5)	0
VAL+HCTZ	559	53 (9,5)	17 (3,0)	13 (2,3)	11 (2,0)	6 (1,1)	2 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,5)
AML+VAL	568	42 (7,4)	10 (1,8)	15 (2,6)	10 (1,8)	0	5 (0,9)	2 (0,4)	0
AML+HCTZ	561	55 (9,8)	20 (3,6)	17 (3,0)	6 (1,1)	7 (1,2)	3 (0,5)	2 (0,4)	0

W badaniu Calhoun 2009 nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w odsetkach chorych, którzy nie ukończyli badania pomiędzy grupą AML+VAL+HCTZ, a grupą VAL+HCTZ (10,5% vs 9,5%; OR=1,12 [95%CI: 0,76; 1,64], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns).

Rys. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Calhoun: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ (OR).

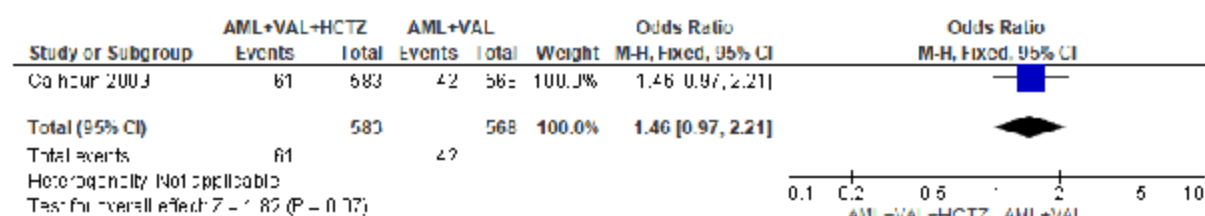


Rys. 4. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Calhoun: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ (RD).



W badaniu Calhoun 2009 nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w odsetkach chorych, którzy nie ukończyli badania pomiędzy grupą AML+VAL+HCTZ, a grupą AML+VAL (10,5% vs 7,4%; OR=1,46 [95%CI: 0,97; 2,21], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,002; 0,06], p=ns).

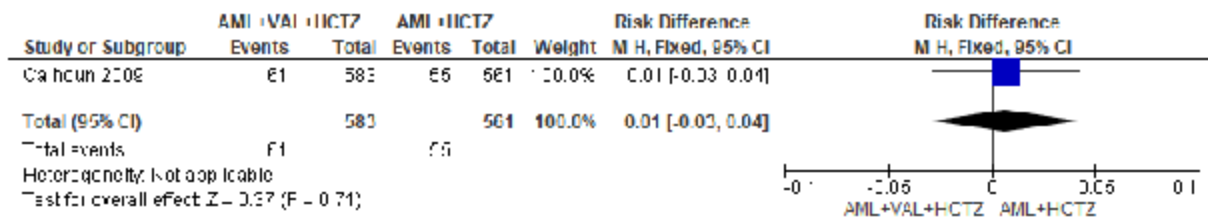
Rys. 5. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Calhoun: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL (OR).



Rys. 6. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Calhoun: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL (RD).



W badaniu Calhoun 2009 nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w odsetkach chorych, którzy nie ukończyli badania pomiędzy grupą AML+VAL+HCTZ, a grupą AML+HCTZ (10,5% vs 9,8%; OR=1,08 [95%CI: 0,73; 1,58], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns).

Rys. 7. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Calhoun: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ (OR).**Rys. 8. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Calhoun: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ (RD).**

4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W ramach przeglądu rejestru badań klinicznych przeszukiwano rejestry clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia zakończonych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w populacji dorosłych chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

Nie odnaleziono zakończonych badań dotyczących stosowania preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w analizowanej populacji chorych. Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych dotyczących stosowania terapii potrójnej za pomocą preparatów zawierających analizowane substancje czynne (amlodypina, walsartan, hydrochlorotiazyd).

Tab. 16. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 29.10.2019 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT00327587	8-week Study to Evaluate Safety and Efficacy of Various Combinations of Valsartan, HCTZ, and Amlodipine in Patients With Moderate to Severe Hypertension.	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: badanie Calhoun 2009.

Tab. 17. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 29.10.2019 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2006-000774-70	An 8-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the combination of valsartan/HCTZ/amlodipine compared to valsartan/HCTZ, valsartan/amlodipine, and HCTZ/amlodipine in patients with moderate to severe hypertension.	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: badanie Calhoun 2009

5 Analiza skuteczności

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w populacji wnioskowanej (dorośli pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazydem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną) w porównaniu z wybranym komparatorem (patrz rozdz. 2, schemat PICO(S); etap pierwszy analizy). W związku z tym rozszerzono kryteria włączenia dowodów naukowych.

Do dnia 17 października 2019 r. odnaleziono 1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne (4 publikacje pełnotekstowe + 6 abstraktów) bezpośrednio porównujące: **terapię potrójną (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) za pomocą trzech oddzielnych preparatów zawierających odpowiednie substancje czynne vs terapię podwójne (amlodypina + walsartan, amlodypina + hydrochlorotiazyd lub walsartan + hydrochlorotiazyd) za pomocą preparatów zawierających odpowiednie substancje czynnych** w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 145 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg).

Analizę skuteczności przeprowadzono na podstawie badania Calhoun 2009 w populacji chorych z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 145 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg).

Badanie składało z 2-tygodniowego okresu zwiększania dawki (patrz rozdz. 4.2.1) i kolejnych 6 tygodni po osiągnięciu docelowych dawek analizowanych substancji czynnych.

W 3. tygodniu badania (od początku badania do 3. tygodnia badania, patrz schemat badania, rozdz.4.2.1) analizowano wyniki **dla dawek niższych (n)**:

- **AML+VAL+HCTZ 5/160/12,5 mg,**
- AML+VAL 5/160 mg,
- VAL+HCTZ 160/12,5 mg,
- AML+HCTZ 5/12,5 mg,

natomiast w **9. tygodniu badania** (od początku badania do 9. tygodnia badania) wyniki **dla dawek wyższych (w)**:

- **AML+VAL+HCTZ 10/320/25 mg,**
- AML+VAL 10/320 mg,
- VAL+HCTZ 320/25 mg,
- AML+HCTZ 10/25 mg.

W pozostałych rozdziałach zastosowano powyższe skróty: n dla niższych dawek oraz w dla wyższych dawek analizowanych terapii podwójnych i potrójnych.

Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Calhoun 2009 analizowano osobno dla niższych (n) i dla wyższych (w) dawek analizowanych terapii w odpowiadających im horyzontach czasowych obserwacji.

Ocenę skuteczności w badaniu Calhoun 2009 przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*), określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, u których zmierzono ciśnienie skurczowe i rozkurczowe na początku badania i co najmniej raz w trakcie trwania badania.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- średnia zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi (od początku badania 3. tygodnia badania lub do 9. tygodniu badania),
- odsetek chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi, tj. <140/90 mm Hg (w 9. tygodniu),
- odsetek chorych ze zmianą ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mm Hg,
- odsetek chorych z prawidłowym ciśnieniem skurczowym krwi, tj. <140 i zmianą ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mm Hg w 9. tygodniu badania,
- prawidłowe ciśnienie krwi, tj. <140/90 mm Hg podczas którejkolwiek z wizyt,
- średnia zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi mierzonego w ramach ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi w 9. tygodniu (w stosunku do wyników na początku badania).

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia za pomocą terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowych VAL+HCTZ, AML+VAL i AML+HCTZ przedstawiono w poniższych tabelach.

W badaniu Calhoun 2009 (publikacja Calhoun 2009b) przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności w zakresie zmiany ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi dla odpowiednich terapii potrójnych i podwójnych (niższe dawki analizowanych terapii) w 3. tygodniu badania. W publikacji przedstawiono średnią zmianę ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi w każdym z analizowanych ramion (bez wartości błędu/odchylenia standardowego) oraz odpowiednie wartości p dla różnic pomiędzy ramionami. W celu obliczenia różnicy średnich (MD) wykorzystano powyższe wartości przy założeniu rozkładu normalnego.

W publikacji Calhoun 2009a (wyniki skuteczności w 9. tygodniu badania) również przedstawiono średnią zmianę ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi w każdym z analizowanych ramion bez wartości błędu/odchylenia standardowego. W analizie wykorzystano różnice średnich (MD) podane w publikacji wraz z błędem standardowym (SE).

Tab. 18. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ, VAL+HCTZ, AML+VAL, AML+HCTZ (w 3. tygodniu badania; publikacja Calhoun 2009b).

Punkt końcowy	Badanie Calhoun 2009			
	AML+VAL+HCTZ 5/160/12,5 mg (N=557)	VAL+HCTZ 160/12,5 mg (N=545)	AML+VAL 5/160 mg (N=550)	AML+HCTZ 5/12,5 mg (N=540)
Średnia zmiana SBP*, mm Hg	-29,6	-24,6	-26,3	-23,6
Średnia zmiana DBP*, mm Hg	-18,1	-15,3	-16,6	-14,6
Zmiana SBP o ≥ 20 mm Hg, n (%)	415 (74,5)	343 (62,9)	360 (65,5)	320 (58,8)

SBP - ciśnienie skurczowe krwi; DBP - ciśnienie rozkurczowe krwi; *zmiana ciśnienia od początku badania do 3. tygodnia badania

Tab. 19. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ, VAL+HCTZ, AML+VAL, AML+HCTZ (w 9. tygodniu badania; publikacja Calhoun 2009a, Lacourciere 2011).

Punkt końcowy	Badanie Calhoun 2009			
	AML+VAL+HCTZ 10/320/25 mg (N=571)	VAL+HCTZ 320/25 mg (N=553)	AML+VAL 10/320 mg (N=558)	AML+HCTZ 10/25 mg (N=554)
Średnia zmiana SBP*, mm Hg	-39,7	-32,0	-33,5	-31,5
Średnia zmiana DBP*, mm Hg	-24,7	-19,7	-21,5	-19,5
Zmiana SBP o ≥ 20 mm Hg, n (%)	500 (87,6)	429 (77,6)	455 (81,5)	420 (75,8)
Ciśnienie krwi <140/90 mm Hg na końcu badania, n (%)**	404 (70,8)	267 (48,3)	302 (54,1)	248 (44,8)
Ciśnienie skurczowe krwi <140 mm Hg lub zmiana SBP o ≥ 20 mm Hg**, n (%)	524 (91,8)	447 (80,8)	478 (85,7)	444 (80,1)
Ciśnienie krwi <140/90 mm Hg podczas którejkolwiek z wizyt**, n (%)	486 (85,1)	385 (69,6)	404 (72,4)	355 (64,1)
Ambulatoryjne, 24-godzinne monitorowanie ciśnienia krwi, mm Hg, średnia zmiana w stosunku do wartości na początku badania				
Ciśnienie skurczowe	-30,3 (N=67)	-23,9 (N=69)	-24,1 (N=71)	-18,8 (N=76)
Ciśnienie rozkurczowe	-19,7 (N=67)	-15,5 (N=69)	-14,9 (N=71)	-11,7 (N=76)

SBP - ciśnienie skurczowe krwi; DBP - ciśnienie rozkurczowe krwi; *zmiana ciśnienia od początku badania (wartości wyjściowe) do momentu ostatniej wizyty w badaniu, średnie obliczone metodą najmniejszych kwadratów; **odpowiednie liczby pacjentów obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji Calhoun 2009.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności dotyczące zmiany ciśnienia krwi w 3. tygodniu badania: od początku badania (wartości wyjściowe ciśnienia krwi) do 3. tygodnia badania lub w 9. tygodniu badania: od początku badania (wartości wyjściowe ciśnienia krwi) do momentu ostatniej wizyty w badaniu w 9. tygodniu badania.

W aneksie 14.1 umieszczono wykresy przedstawiające zmianę średniego ciśnienia skurczowego (MSSBP) i rozkurczowego (MSDBP) krwi u chorych w trakcie trwania badania w zależności od ramienia oraz wykresy przedstawiające zmianę średniego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi na początku badania i na końcu badania.

5.1 AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ

5.1.1 Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi

W 3. tygodniu badania średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) była równa - 29,6 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ i - 24,6 mm Hg w grupie VAL+HCTZ. Natomiast w 9. tygodniu badania w grupie AML+VAL+HCTZ średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) była równa - 39,7 mm Hg, a w grupie VAL+HCTZ - 32,0 mm Hg.

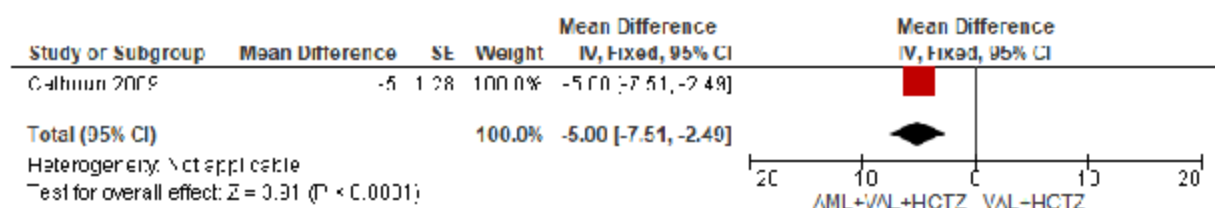
Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi w 3. tygodniu badania (MD=-5,00 [95%CI: -7,51; -2,49], $p<0,0001$) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-7,60 [95%CI: -9,27; -5,93], $p<0,00001$).

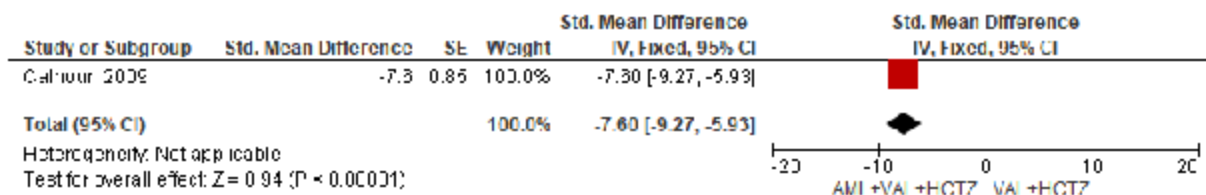
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi.

Punkt końcowy	Badanie	Ni/Nk	MD (SE) MD [95%CI]	p
Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) w 3. tygodniu badania (m)	Calhoun 2009	557/545	-5,00 (1,28) -5,00 [-7,51; -2,49]	$P<0,0001$
Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) w 9. tygodniu badania (w)	Calhoun 2009	571/553	-7,60 (0,85) -7,60 [-9,27; -5,93]	$p<0,00001$

Wartości MD (SE) i MD [95%CI] dla średniej zmiany ciśnienia w 3. tygodniu obliczono na podstawie średniej zmiany ciśnienia w analizowanych ramionach oraz wartości p dla różnicy pomiędzy ramionami podanymi w publikacji.

Rys. 9. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs VAL+HCTZ (m). Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi w 3. tygodniu badania (MD).



Rys. 10. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs VAL+HCTZ(w). Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi w 9. tygodniu badania (MD).

5.1.2 Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi

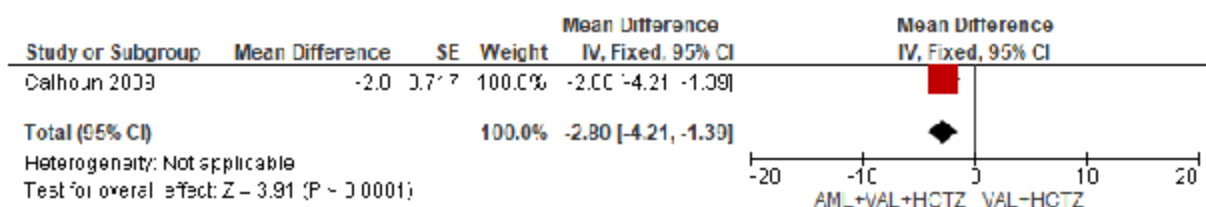
W 3. tygodniu badania średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP) była równa -18,1 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ i -15,3 mm Hg w grupie VAL+HCTZ. W 9. tygodniu badania w grupie AML+VAL+HCTZ średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP) była równa -24,7 mm Hg, natomiast w grupie VAL+HCTZ -19,7 mm Hg.

Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej VAL+HCTZ w 3 tygodniu badania (MD=-2,80 [95%CI: -4,21; -1,39], $p < 0,0001$) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-5,10 [95%CI: -6,16; -4,04], $p < 0,00001$).

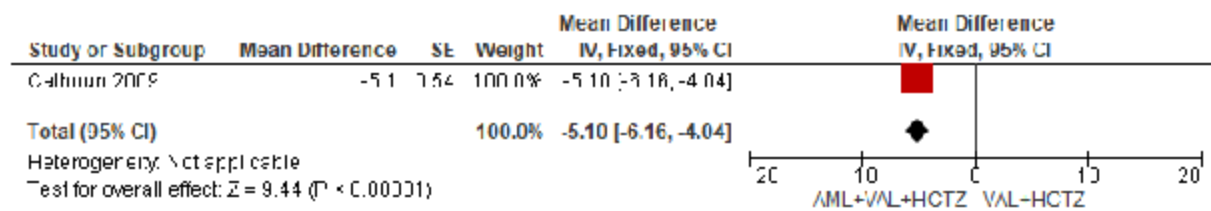
Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi.

Punkt końcowy	Badanie	Ni/Nk	MD (SE) MD [95%CI]	p
Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (SBP) w 3. tygodniu badania (m)	Calhoun 2009	557/545	-2,80 (0,72) -2,80 [-4,21; -1,39]	$P < 0,0001$
Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP) w 9. tygodniu badania (w)	Calhoun 2009	571/553	-5,10 (0,54) -5,10 [-6,16; -4,04]	$p < 0,00001$

Wartości MD (SE) i MD [95%CI] dla średniej zmiany ciśnienia w 3. tygodniu obliczono na podstawie średniej zmiany ciśnienia w analizowanych ramionach oraz wartości p dla różnicy pomiędzy ramionami podanymi w publikacji.

Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(m) vs VAL+HCTZ(m). Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi w 3. tygodniu badania (MD).

Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs VAL+HCTZ(w). Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi w 9. tygodniu badania (MD).



5.1.3 Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg

W 3. tygodniu badania u 74,5% chorych w grupie AML+VAL+HCTZ oraz u 62,9% chorych w grupie VAL+HCTZ zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) była równa co najmniej 20 mm Hg. Natomiast w 9. tygodniu badania zmiana ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mm Hg wystąpiła u 87,6% chorych w grupie AML+VAL+HCTZ oraz u 77,6% chorych w grupie VAL+HCTZ.

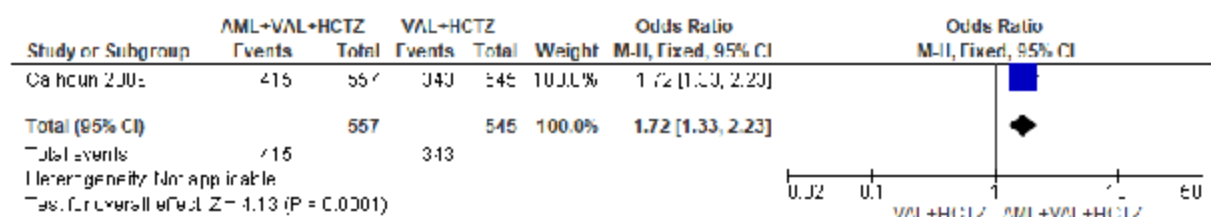
Analiza wykazała istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do VAL+HCTZ zarówno w 3. tygodniu badania (OR=1,72 [95%CI: 1,33; 2,23], $p < 0,0001$; RD=0,12 [95%CI: 0,06; 0,17], $p < 0,0001$; NNT_{2 tyg.}=9 [95%CI: 6; 17]), jak i w 9. tygodniu badania (OR=2,04 [95%CI: 1,48; 2,80], $p < 0,0001$; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14], $p < 0,00001$; NNT_{9 tyg.}=10 [95%CI: 6; 8]).

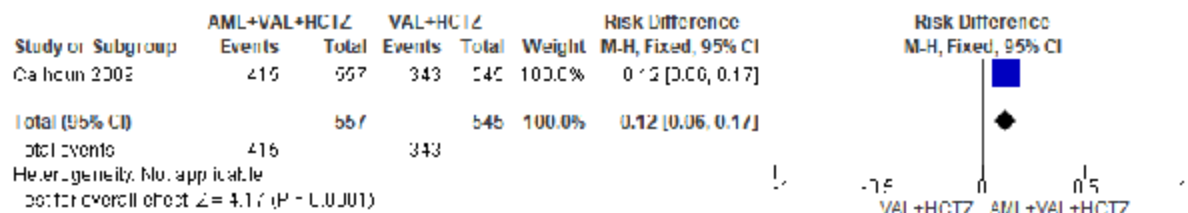
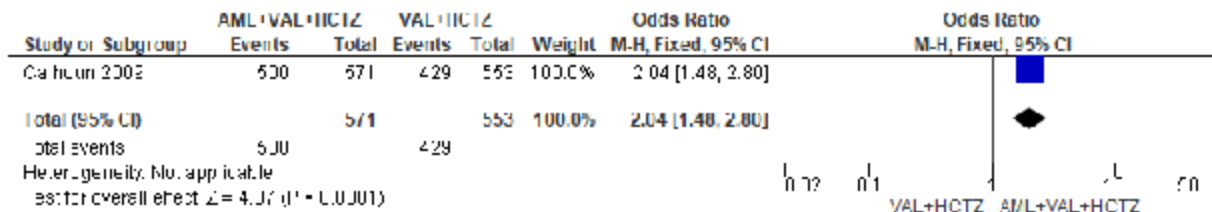
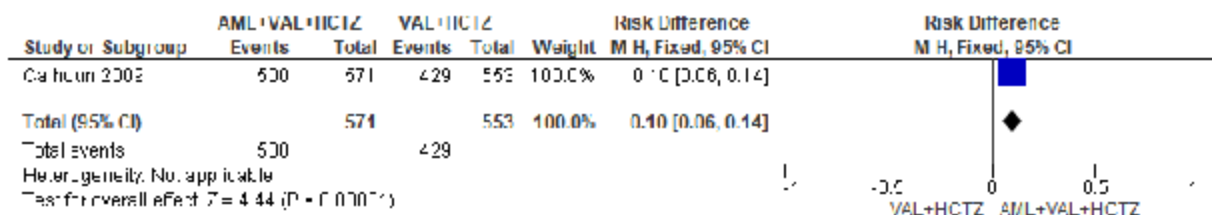
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Calhoun 2009*	557/545	1,72 [1,33; 2,23]	$p < 0,0001$	0,12 [0,06; 0,17]	$p < 0,0001$	9 [6; 17]
Calhoun 2009**	571/553	2,04 [1,48; 2,80]	$p < 0,0001$	0,10 [0,06; 0,14]	$p < 0,00001$	10 [6; 8]

*w 3. tygodniu badania; **w 9. tygodniu badania

Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(m) vs VAL+HCTZ(m). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 3. tygodniu badania (OR).



Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs VAL+HCTZ (m). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 3. tygodniu badania (RD).**Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs VAL+HCTZ(w). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (OR).****Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs VAL+HCTZ(w). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (RD).**

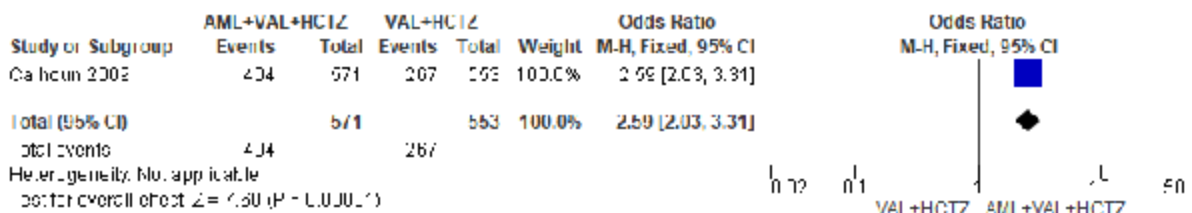
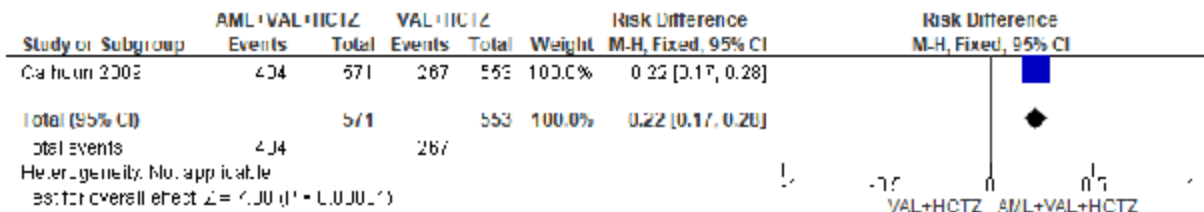
5.1.4 Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania

W badaniu Calhoun 2009 ciśnienie krwi było prawidłowe ($< 140/90$ mm Hg) u 70,8% chorych leczonych za pomocą terapii potrójnej AML+VAL+HCTZ oraz u 48,3% chorych leczonych za pomocą terapii podwójnej VAL+HCTZ.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do VAL+HCTZ (OR=2,59 [95%CI: 2,03; 3,31], $p < 0,00001$; RD=0,22 [95%CI: 0,17; 0,28], $p < 0,00001$; $NNT_{8\text{ tyg.}} = 5$ [95%CI: 4; 6]).

Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Calhoun 2009	571/553	2,59 [2,03; 3,31]	$p < 0,00001$	0,22 [0,17; 0,28]	$p < 0,00001$	5 [4; 6]

Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs VAL+HCTZ(w). Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania (OR).**Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs VAL+HCTZ(w). Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania (RD).**

W badaniu obserwowano również istotnie statystycznie większy odsetek chorych z prawidłowym ciśnieniem skurczowym (<140 mm Hg) oraz istotnie statystycznie większy odsetek chorych z prawidłowym ciśnieniem rozkurczowym (<90 mm Hg) w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do VAL+HCTZ (brak wyników w publikacji).

Ponadto, odsetek chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi (<140/90 mm Hg) podczas każdej oceny efektów leczenia (po 3 tygodniach) był istotnie statystycznie większy w grupie chorych leczonych AML+VAL+HCTZ w porównaniu do chorych leczonych VAL+HCTZ ($p < 0,0001$; brak wyników w publikacji).

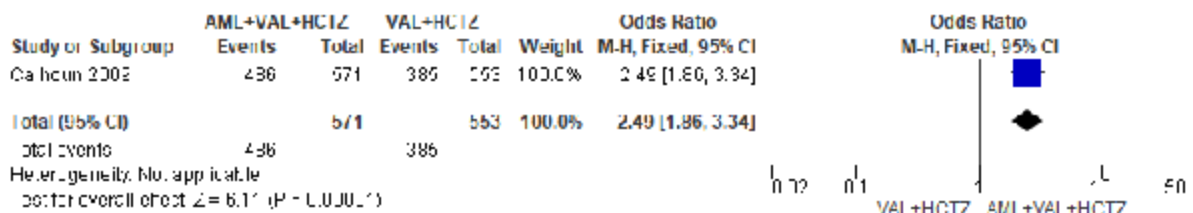
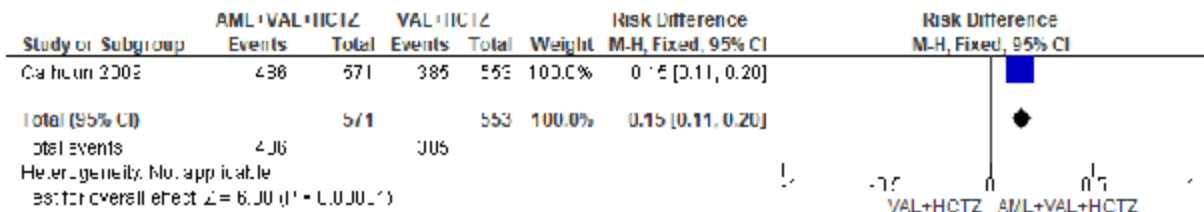
5.1.5 Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt

W badaniu Calhoun 2009 ciśnienie krwi było prawidłowe (<140/90 mm Hg) podczas którejkolwiek z wizyt u 85,1% chorych leczonych za pomocą terapii potrójnej AML+VAL+HCTZ oraz u 69,6% chorych leczonych za pomocą terapii podwójnej VAL+HCTZ.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi podczas którejkolwiek z wizyt na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do VAL+HCTZ (OR=2,49 [95%CI: 1,86; 3,34], $p < 0,00001$; RD=0,15 [95%CI: 0,11; 0,20], $p < 0,00001$; NNT_{8tyg.}=7 [95%CI: 5; 10]).

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Calhoun 2009	571/553	2,49 [1,86; 3,34]	$p < 0,00001$	0,15 [0,11; 0,20]	$p < 0,00001$	7 [5; 10]

Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt (OR).**Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt (RD).**

5.1.6 Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania

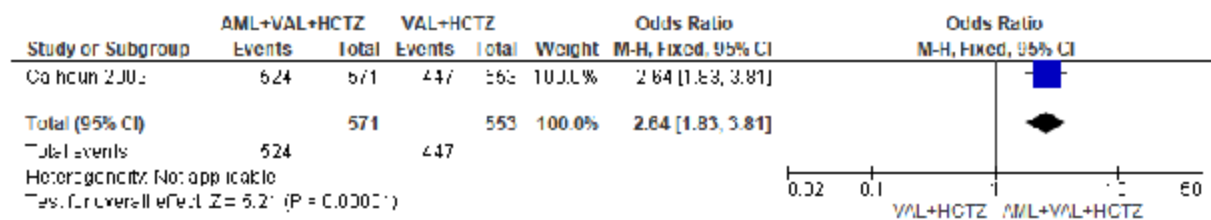
W badaniu Calhoun 2009 prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmianę ciśnienia skurczowego krwi o co najmniej 20 mm Hg obserwowano u 91,8% chorych w grupie AML+VAL+HCTZ oraz u 80,8% chorych w grupie VAL+HCTZ.

Analiza wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem skurczowym krwi lub zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do VAL+HCTZ (OR = 2,64 [95%CI: 1,83; 3,81], $p < 0,00001$; RD = 0,11 [95%CI: 0,07; 0,15], $p < 0,00001$; $NNT_{9\text{tyg.}} = 10$ [95%CI: 7; 15]).

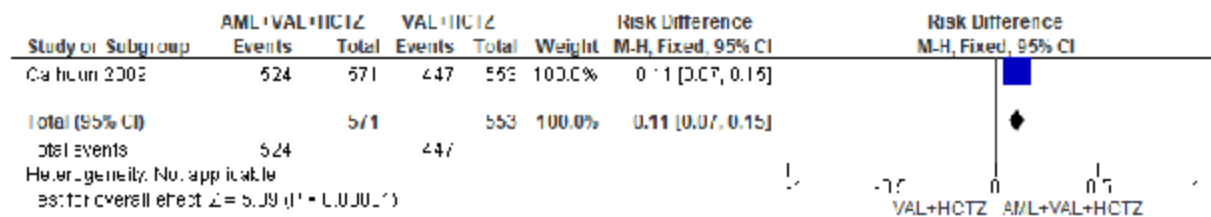
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs VAL+HCTZ(w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Calhoun 2009	571/553	2,64 [1,83; 3,81]	$p < 0,00001$	0,11 [0,07; 0,15]	$p < 0,00001$	10 [7; 15]

Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs VAL+HCTZ (w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (OR).



Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs VAL+HCTZ (w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (RD).



5.1.7 Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi

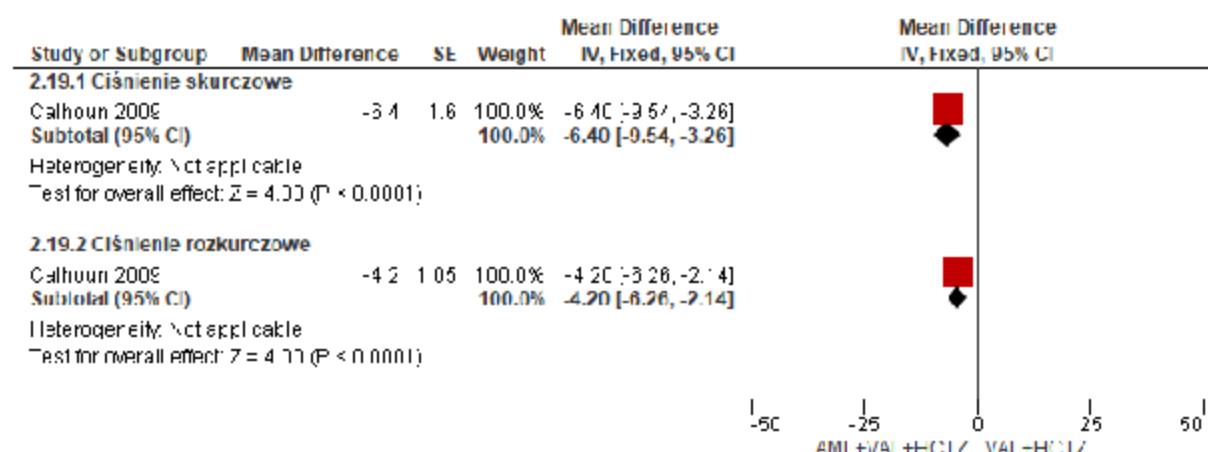
Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-6,40 [95%CI: -9,54; -3,26], $p < 0,0001$).

Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-4,20 [95%CI: -6,26; -2,14], $p < 0,0001$).

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs VAL+HCTZ (w). Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi.

Punkt końcowy	Badanie	Ni/Nk	MD (SE) MD [95%CI]	p
Średnia zmiana SBP	Calhoun 2009	67/69	-6,40 (1,60) -6,40 [-9,54; -3,26]	$p < 0,0001$
Średnia zmiana DBP	Calhoun 2009	67/69	-4,20 (1,05) -4,20 [-6,26; -2,14]	$p < 0,0001$

Wartości MD (SE) i MD [95%CI] obliczono na podstawie średniej zmiany ciśnienia w analizowanych ramionach oraz wartości p dla różnicy pomiędzy ramionami podanymi w publikacji.

Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs VAL+HCTZ(w). Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi (MD).

5.2 AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL

5.2.1 Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi

W 3. tygodniu badania średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) była równa -29,6 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ i -26,3 mm Hg w grupie AML+VAL. W 9. tygodniu badania w grupie AML+VAL+HCTZ średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) była równa -39,7 mm Hg, natomiast w grupie AML+VAL -33,5 mm Hg.

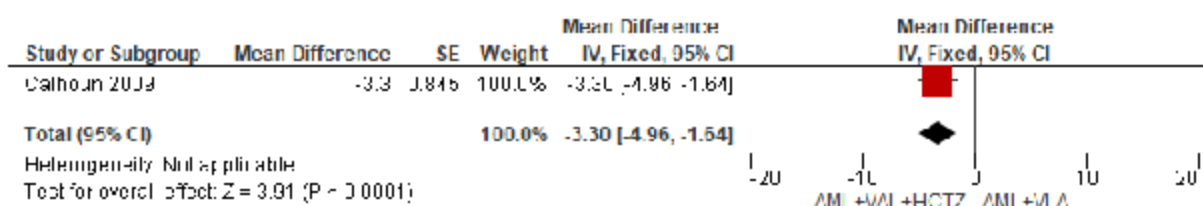
Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej AML+VAL w 3. tygodniu badania (MD=-3,30 [95%CI: -4,96; -1,64], $p < 0,0001$) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-6,20 [95%CI: -7,87; -4,53], $p < 0,00001$).

Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi.

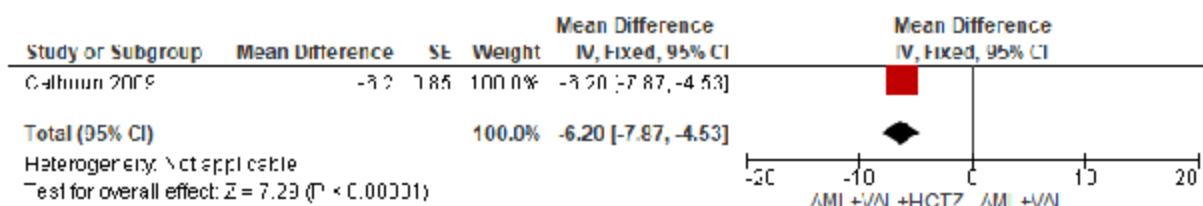
Punkt końcowy	Badanie	Ni/Nk	MD (SE) MD [95%CI]	p
Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) w 3. tygodniu badania (m)	Calhoun 2009	557/550	-3,30 (0,85) -3,30 [-4,96; -1,64]	$p < 0,0001$
Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) w 9. tygodniu badania (w)	Calhoun 2009	571/558	-6,20 (0,85) -6,20 [-7,87; -4,53]	$p < 0,0001$

Wartości MD (SE) i MD [95%CI] dla średniej zmiany ciśnienia w 3. tygodniu obliczono na podstawie średniej zmiany ciśnienia w analizowanych ramionach oraz wartości p dla różnicy pomiędzy ramionami podanyymi w publikacji.

Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs AML+VAL (m). Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi w 3. tygodniu badania (MD).



Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi w 9. tygodniu badania (MD).



5.2.2 Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi

W 3. tygodniu badania średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) była równa -18,1 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ i -16,6 mm Hg w grupie AML+VAL. W 9. tygodniu badania w grupie AML+VAL+HCTZ średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP) była równa -24,7 mm Hg, natomiast w grupie AML+VAL -21,5 mm Hg.

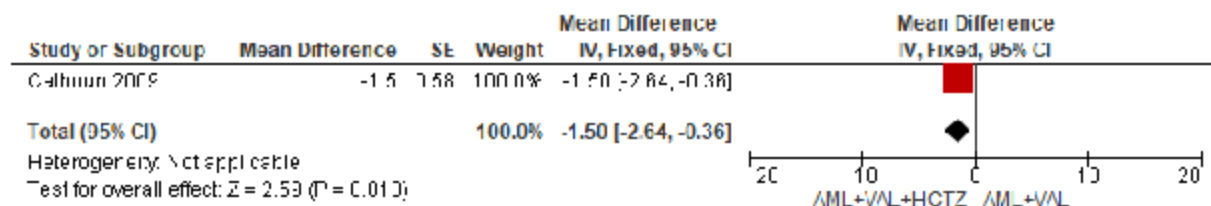
Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej AML+VAL w 3. tygodniu badania (MD=-1,50 [95%CI: -2,64; -0,36], $p < 0,01$) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-3,30 [95%CI: -4,36; -2,24], $p < 0,00001$).

Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi.

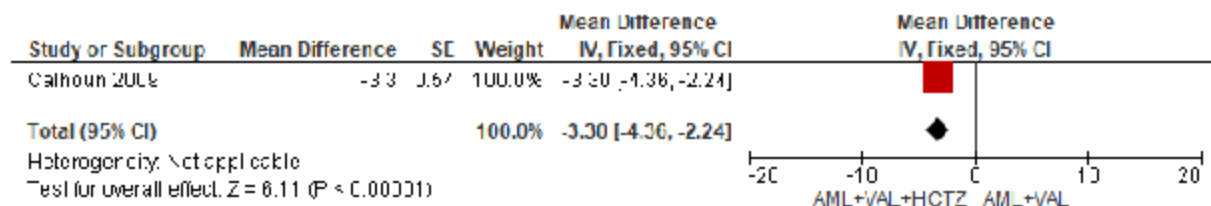
Punkt końcowy	Badanie	Ni/Nk	MD (SE) MD [95%CI]	p
Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP) w 3. tygodniu badania (m)	Calhoun 2009	557/550	-1,50 (0,58) -1,50 [-2,64; -0,36]	$p < 0,01$
Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP) w 9. tygodniu badania (w)	Calhoun 2009	571/558	-3,30 (0,54) -3,30 [-4,36; -2,24]	$p < 0,0001$

Wartości MD (SE) i MD [95%CI] dla średniej zmiany ciśnienia w 3. tygodniu obliczono na podstawie średniej zmiany ciśnienia w analizowanych ramionach oraz wartości p dla różnicy pomiędzy ramionami podanymi w publikacji.

Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs AML+VAL (m). Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi na końcu badania w 3. tygodniu badania (MD).



Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi w 9. tygodniu badania (MD).



5.2.3 Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg

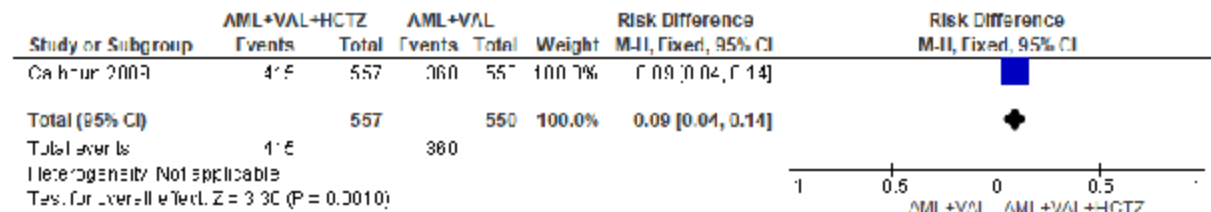
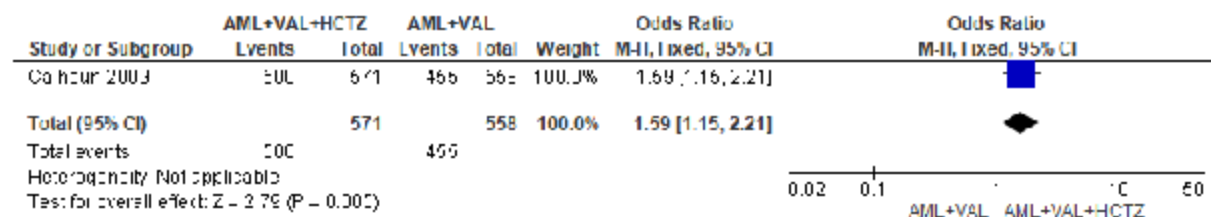
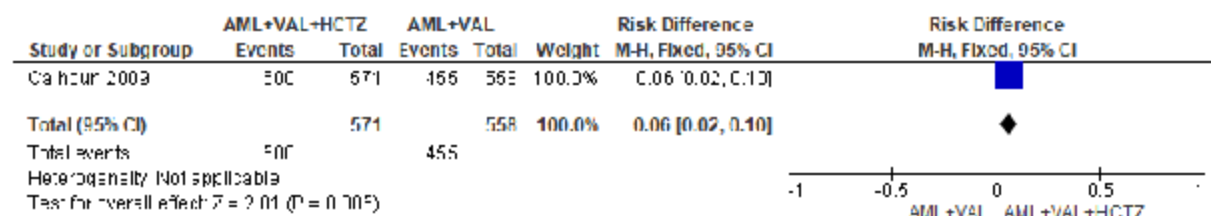
W 3. tygodniu badania u 74,5% chorych w grupie AML+VAL+HCTZ oraz u 65,5% chorych w grupie AML+VAL zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) była równa co najmniej 20 mm Hg. Natomiast w 9. tygodniu badania zmiana ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mm Hg wystąpiła u 87,6% chorych w grupie AML+VAL+HCTZ oraz u 81,5% chorych w grupie AML+VAL.

Analiza wykazała istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL zarówno w 3. tygodniu badania (OR=1,54 [95%CI: 1,19; 2,00], $p=0,001$; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,14], $p=0,001$; $NNT_{8 \text{ tyg.}}=12$ [95%CI: 8; 25]), jak i w 9. tygodniu (OR=1,59 [95%CI: 1,15; 2,21], $p=0,005$; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10], $p=0,05$; $NNT_{8 \text{ tyg.}}=17$ [95%CI: 10; 50]).

Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Calhoun 2009*	557/550	1,54 [1,19; 2,00]	$p=0,001$	0,09 [0,04; 0,14]	$p=0,001$	12 [8; 25]
Calhoun 2009**	571/558	1,59 [1,15; 2,21]	$p=0,005$	0,06 [0,02; 0,10]	$p=0,005$	17 [10; 50]

*w 3. tygodniu badania; **w 9. tygodniu badania

Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs AML+VAL (m). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 3. tygodniu badania (OR).**Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs AML+VAL (m). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 3. tygodniu badania (RD).****Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (OR).****Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (RD).**

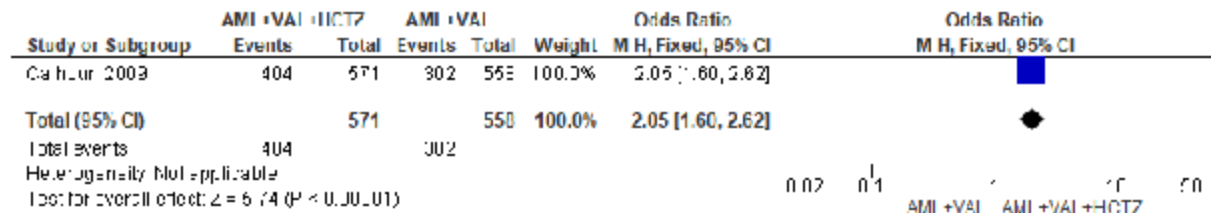
5.2.4 Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania

W badaniu Calhoun 2009 ciśnienie krwi było prawidłowe (<140/90 mm Hg) u 70,8% chorych leczonych za pomocą terapii potrójnej AML+VAL+HCTZ oraz u 54,1% chorych leczonych za pomocą terapii podwójnej AML+VAL.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL (OR=2,05 [95%CI: 1,60; 2,62], $p < 0,00001$; RD=0,17 [95%CI: 0,11; 0,22], $p < 0,00001$; NNT_{8 tyg.}=6 [95%CI: 5; 10]).

Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+VAL(w). Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Calhoun 2009	571/558	2,05 [1,60; 2,62]	p<0,00001	0,17 [0,11; 0,22]	p<0,00001	6 [5; 10]

Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+VAL(w). Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania (OR).**Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+VAL(w). Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania (RD).**

W badaniu obserwowano również istotnie statystycznie większy odsetek chorych z prawidłowym ciśnieniem skurczowym (<140 mm Hg) oraz istotnie statystycznie większy odsetek chorych z prawidłowym ciśnieniem rozkurczowym (<90 mm Hg) w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL (brak wyników w publikacji).

Ponadto, odsetek chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi (<140/90 mm Hg) podczas każdej oceny efektów leczenia (po 3 tygodniach) był istotnie statystycznie większy w grupie chorych leczonych AML+VAL+HCTZ w porównaniu do chorych leczonych AML+VAL (p<0,0001; brak wyników w publikacji).

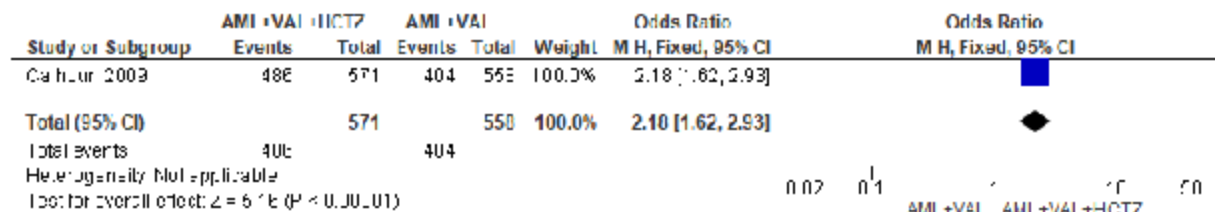
5.2.5 Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt

W badaniu Calhoun 2009 ciśnienie krwi było prawidłowe (<140/90 mm Hg) podczas którejkolwiek z wizyt u 85,1% chorych leczonych za pomocą terapii potrójnej AML+VAL+HCTZ oraz u 72,4% chorych leczonych za pomocą terapii podwójnej AML+VAL.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi podczas którejkolwiek z wizyt na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL (OR=2,18 [95%CI: 1,62; 2,93], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,08; 0,17], p<0,00001; NNT_{8 tyg.}=8 [95%CI: 6; 13]).

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Calhoun 2009	571/553	2,18 [1,62; 2,93]	p<0,00001	0,13 [0,08; 0,17]	p<0,00001	8 [6; 13]

Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt (OR).**Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt (RD).**

5.2.6 Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania

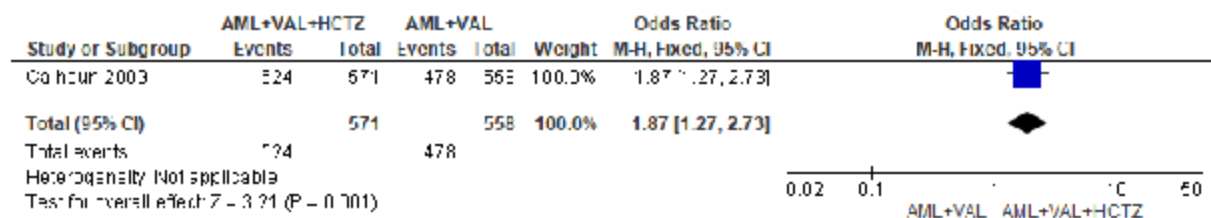
W badaniu Calhoun 2009 prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmianę ciśnienia skurczowego krwi o co najmniej 20 mm Hg obserwowano u 91,8% chorych w grupie AML+VAL+HCTZ oraz 85,7% chorych w grupie AML+VAL.

Analiza wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem skurczowym krwi lub zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL (OR =1,87 [95%CI: 1,27; 2,73], p=0,001; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10], p=0,001; NNT_{9 tyg.}=17 [95%CI: 10; 50]).

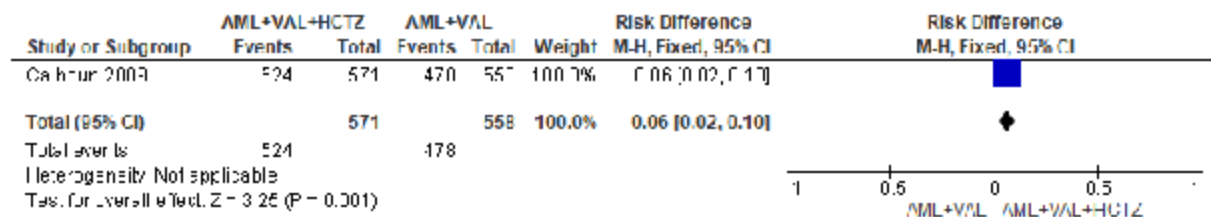
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+VAL(w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Calhoun 2009	571/553	1,87 [1,27; 2,73]	p=0,001	0,06 [0,02; 0,10]	p=0,001	17 [10; 50]

Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+VAL(w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (OR).



Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+VAL(w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (RD).



5.2.7 Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi

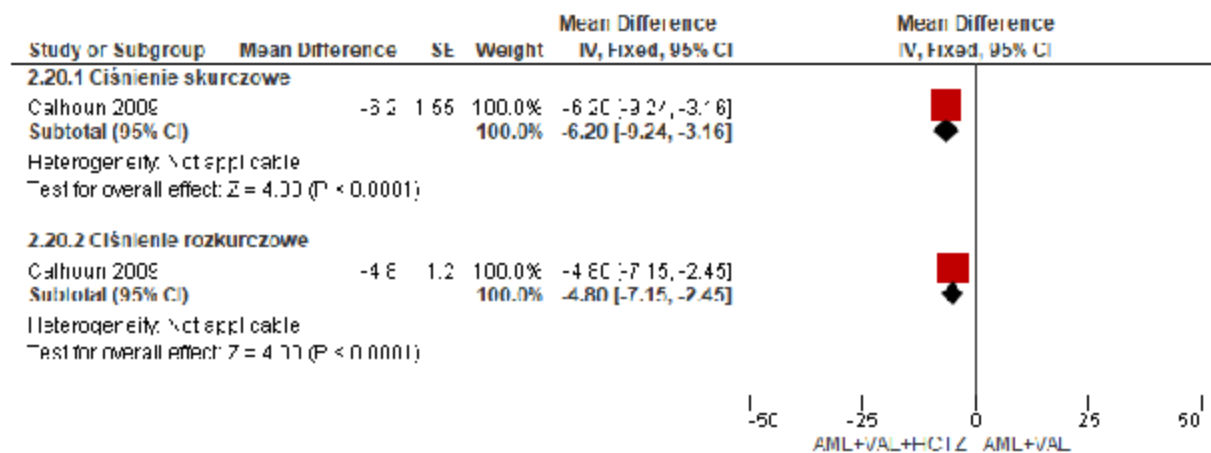
Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej AML+VAL w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-6,20 [95%CI: -9,24; -3,16], $p < 0,0001$).

Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej AML+VAL w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-4,80 [95%CI: -7,15; -2,45], $p < 0,0001$).

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+VAL(w). Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi.

Punkt końcowy	Badanie	Ni/Nk	MD (SE) MD [95%CI]	p
Średnia zmiana SBP	Calhoun 2009	67/71	-6,20 (1,55) -6,20 [-9,24; -3,16]	$p < 0,0001$
Średnia zmiana DBP	Calhoun 2009	67/71	-4,8 (1,2) -4,80 [-7,15; -2,45]	$p < 0,0001$

Wartości MD (SE) i MD [95%CI] obliczono na podstawie średniej zmiany ciśnienia w analizowanych ramionach oraz wartości p dla różnicy pomiędzy ramionami podanymi w publikacji.

Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+VAL(w). Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi (MD).

5.3 AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ

5.3.1 Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi

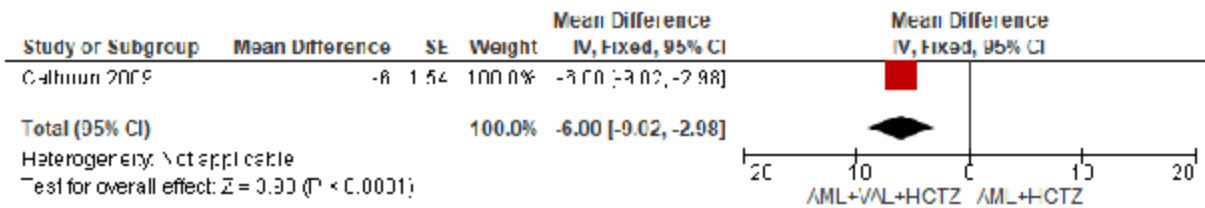
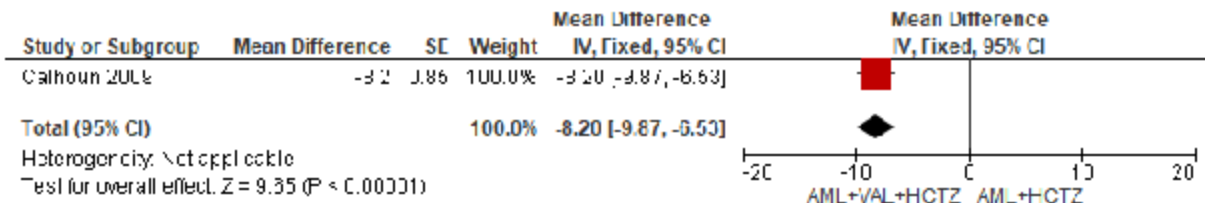
W 3. tygodniu badania średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) była równa -29,6 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ i -23,6 mm Hg w grupie AML+HCTZ. W 9. tygodniu badania w grupie AML+VAL+HCTZ średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) była równa -39,7 mm Hg, natomiast w grupie AML+HCTZ -31,5 mm Hg.

Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej AML+HCTZ w 3. tygodniu badania (MD=-6,00 [95%CI: -9,02; -2,98], $p<0,0001$) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-8,20 [95%CI: -9,87; -6,53], $p<0,00001$).

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi.

Punkt końcowy	Badanie	Ni/Nk	MD (SE) MD [95%CI]	p
Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) w 3. tygodniu badania (m)	Calhoun 2009	557/540	-6,00 (1,54) -6,00 [-9,02; -2,98]	$p<0,0001$
Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) w 9. tygodniu badania (w)	Calhoun 2009	571/554	-8,20 (0,85) -8,20 [-9,87; -6,53]	$p<0,0001$

Wartości MD (SE) i MD [95%CI] dla średniej zmiany ciśnienia w 3. tygodniu obliczono na podstawie średniej zmiany ciśnienia w analizowanych ramionach oraz wartości p dla różnicy pomiędzy ramionami podanymi w publikacji.

Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(m) vs AML+HCTZ(m). Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi w 3. tygodniu badania (MD).**Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+HCTZ(w). Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi w 9. tygodniu badania (MD).**

5.3.2 Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi

W 3. tygodniu badania średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP) była równa -18,1 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ i -14,6 mm Hg w grupie AML+HCTZ. Natomiast w 9. tygodniu badania w grupie AML+VAL+HCTZ średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP) była równa -24,7 mm Hg, natomiast w grupie AML+HCTZ -19,5 mm Hg.

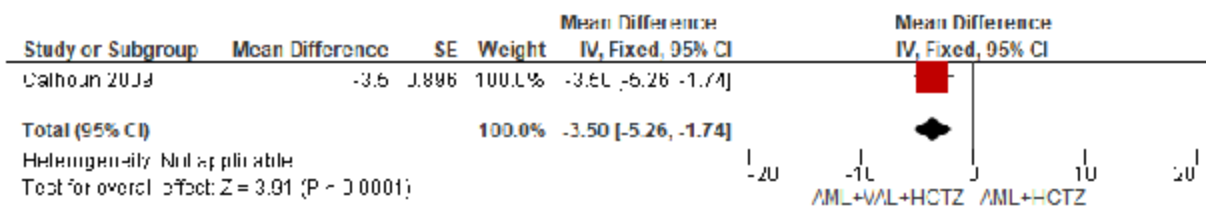
Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej AML+HCTZ w 3. tygodniu badania (MD=-3,50 [95%CI: -5,26; -1,74], $p < 0,0001$) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-5,30 [95%CI: -6,36; -4,24], $p < 0,00001$).

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi.

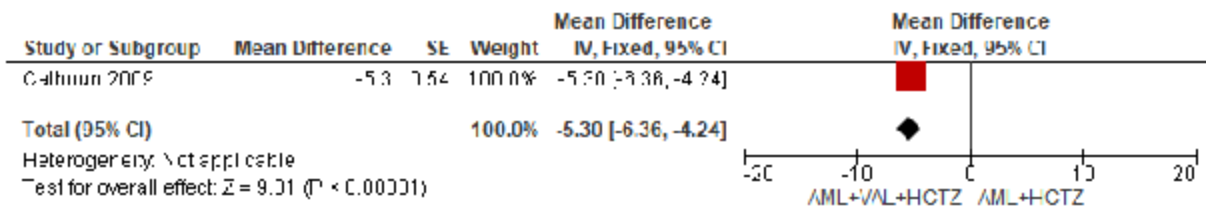
Punkt końcowy	Badanie	Ni/Nk	MD (SE) MD [95%CI]	p
Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP) w 3. tygodniu (m)	Calhoun 2009	557/540	-3,50 (0,90) -3,50 [-5,26; -1,74]	$p < 0,0001$
Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP) w 9. tygodniu badania (w)	Calhoun 2009	571/554	-5,30 (0,54) -5,30 [-6,36; -4,24]	$p < 0,0001$

Wartości MD (SE) i MD [95%CI] dla średniej zmiany ciśnienia w 3. tygodniu obliczono na podstawie średniej zmiany ciśnienia w analizowanych ramionach oraz wartości p dla różnicy pomiędzy ramionami podanymi w publikacji.

Rys. 41. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(m) vs AML+HCTZ(m). Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi w 3. tygodniu badania (MD).



Rys. 42. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+HCTZ(w). Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi w 9. tygodniu badania (MD).



5.3.3 Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg

W 3. tygodniu badania u 74,5% chorych w grupie AML+VAL+HCTZ oraz u 58,8% chorych w grupie AML+HCTZ zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) była równa co najmniej 20 mm Hg. Natomiast w 9. tygodniu badania zmiana ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mm Hg wystąpiła u 87,6% chorych w grupie AML+VAL+HCTZ oraz u 75,8% chorych w grupie AML+HCTZ.

Analiza wykazała istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ zarówno w 3. tygodniu badania (OR=2,01 [95%CI: 1,55; 2,60], $p < 0,00001$; $NNT_{8 \text{ tyg.}} = 7$ [95%CI: 5; 10]), jak i w 9. tygodniu badania (OR=2,25 [95%CI: 1,64; 3,08], $p < 0,00001$; RD=0,12 [95%CI: 0,07; 0,16], $p < 0,00001$; $NNT_{8 \text{ tyg.}} = 9$ [95%CI: 7; 15]).

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg.

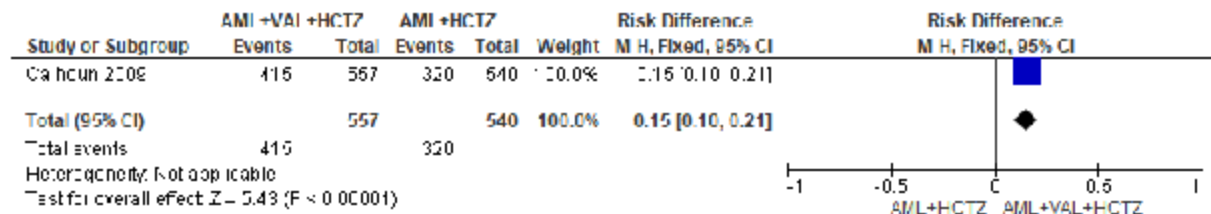
Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Calhoun 2009*	557/540	2,01 [1,55; 2,60]	$p < 0,00001$	0,15 [0,10; 0,21]	$p < 0,00001$	7 [5; 10]
Calhoun 2009**	571/554	2,25 [1,64; 3,08]	$p < 0,00001$	0,12 [0,07; 0,16]	$p < 0,00001$	9 [7; 15]

*w 3. tygodniu badania; **w 9. tygodniu badania

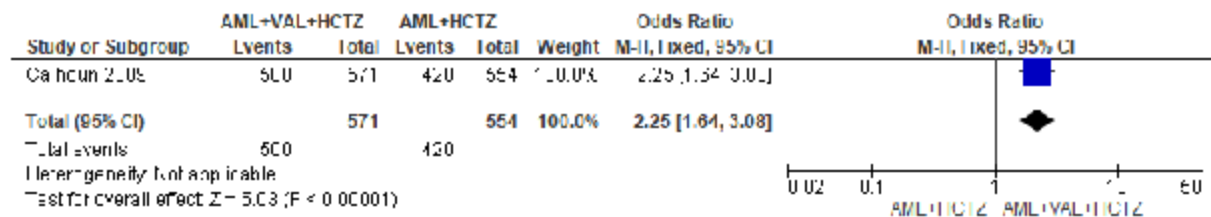
Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs AML+HCTZ (m). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 3. tygodniu badania (OR).



Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs AML+HCTZ (m). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 3. tygodniu badania (RD).



Rys. 45. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (OR).



Rys. 46. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (RD).



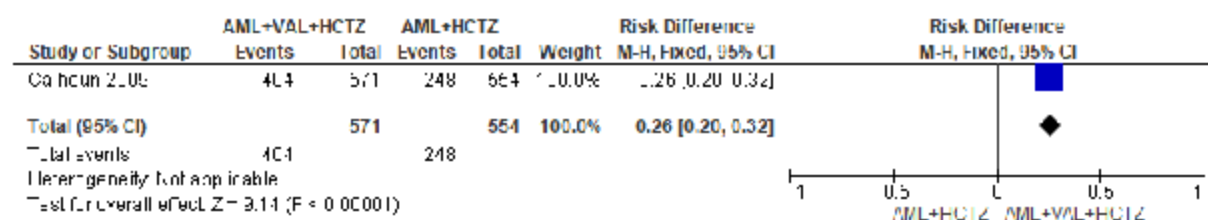
5.3.4 Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania

W badaniu Calhoun 2009 ciśnienie krwi było prawidłowe ($< 140/90$ mm Hg) u 70,8% chorych leczonych za pomocą terapii potrójnej AML+VAL+HCTZ oraz u 44,8% chorych leczonych za pomocą terapii podwójnej AML+HCTZ.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ (OR=2,98 [95%CI: 2,33; 3,82], $p < 0,00001$; RD=0,26 [95%CI: 0,20; 0,32], $p < 0,00001$; NNT_{8 tyg.}=4 [95%CI: 4; 5]).

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Calhoun 2009	571/554	2,98 [2,33; 3,82]	p<0,00001	0,26 [0,20; 0,32]	p<0,00001	4 [4; 5]

Rys. 47. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+HCTZ(w). Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania (OR).**Rys. 48. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+HCTZ(w). Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania (RD).**

W badaniu obserwowano również istotnie statystycznie większy odsetek chorych z prawidłowym ciśnieniem skurczowym (<140 mm Hg) oraz istotnie statystycznie większy odsetek chorych z prawidłowym ciśnieniem rozkurczowym (<90 mm Hg) w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ (brak wyników w publikacji).

Ponadto, odsetek chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi (<140/90 mm Hg) podczas każdej oceny efektów leczenia (po 3 tygodniach) był istotnie statystycznie większy w grupie chorych leczonych AML+VAL+HCTZ w porównaniu do chorych leczonych AML+HCTZ (p<0,0001; brak wyników w publikacji).

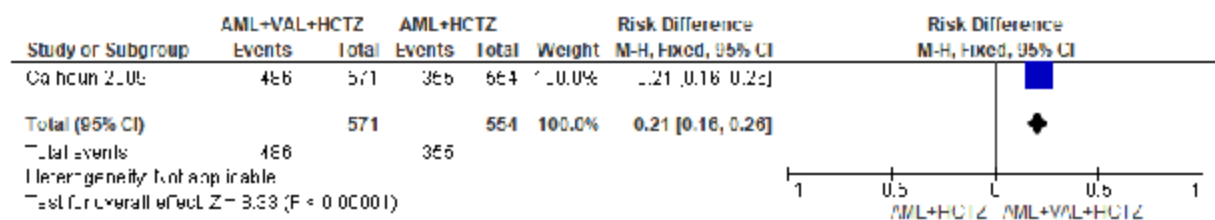
5.3.5 Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt

W badaniu Calhoun 2009 ciśnienie krwi było prawidłowe (<140/90 mm Hg) podczas którejkolwiek z wizyt u 85,1% chorych leczonych za pomocą terapii potrójnej AML+VAL+HCTZ oraz u 64,1% chorych leczonych za pomocą terapii podwójnej AML+HCTZ.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi podczas którejkolwiek z wizyt na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ (OR=3,21 [95%CI: 2,40; 4,28], p<0,00001; RD=0,21 [95%CI: 0,16; 0,26], p<0,00001; NNT_{8 tyg}=5 [95%CI: 4; 7]).

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Calhoun 2009	571/554	3,21 [2,40; 4,28]	p<0,00001	0,21 [0,16; 0,26]	p<0,00001	5 [4; 7]

Rys. 49. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+HCTZ(w). Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt (OR).**Rys. 50. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+HCTZ(w). Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt (RD).**

5.3.6 Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania

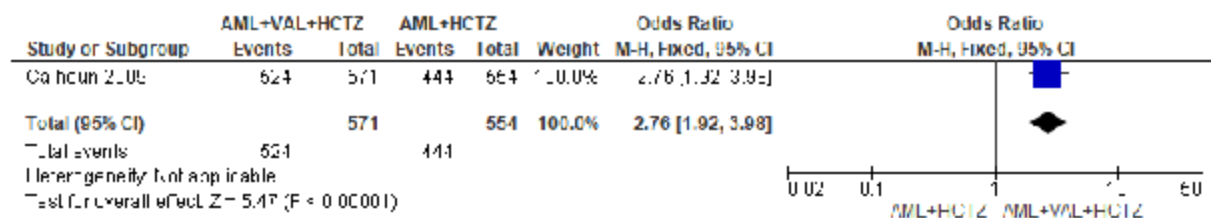
W badaniu Calhoun 2009 prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmianę ciśnienia skurczowego krwi o co najmniej 20 mm Hg obserwowano u 91,8% chorych w grupie AML+VAL+HCTZ oraz 80,1% chorych w grupie AML+HCTZ.

Analiza wykazała istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem skurczowym krwi lub zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ (OR =2,76 [95%CI: 1,92; 3,98], p<0,00001; RD=0,12 [95%CI: 0,08; 0,16], p<0,00001; NNT_{9tyg.}=9 [95%CI: 4; 13]).

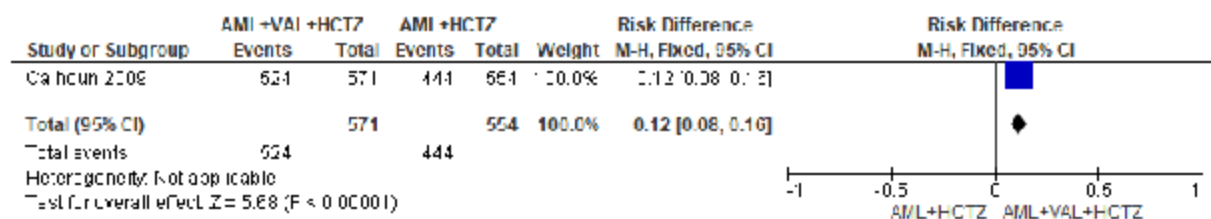
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+HCTZ(w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Calhoun 2009	571/554	2,76 [1,92; 3,98]	p<0,000001	0,12 [0,08; 0,16]	p<0,00001	9 [4; 13]

Rys. 51. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+HCTZ(w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (OR).



Rys. 52. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+HCTZ(w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (RD).



5.3.7 Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi

Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej AML+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-11,50 [95%CI: -17,13; -5,87], $p < 0,0001$).

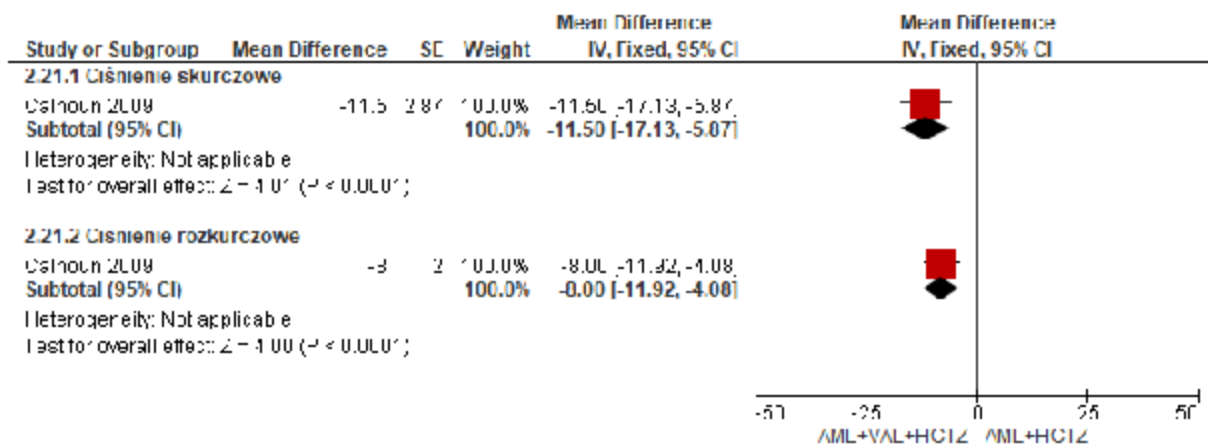
Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej AML+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-8,00 [95%CI: -11,92; -4,08], $p < 0,0001$).

Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ(w) vs AML+HCTZ(w). Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi.

Punkt końcowy	Badanie	Ni/Nk	MD (SE) MD [95%CI]	p
Średnia zmiana SBP	Calhoun 2009	67/76	-11,5 (2,87) -11,50 [-17,13; -5,87]	$p < 0,0001$
Średnia zmiana DBP	Calhoun 2009	67/76	-8,0 (2,00) -8,00 [-11,92; -4,08]	$p < 0,0001$

Wartości MD (SE) i MD [95%CI] obliczono na podstawie średniej zmiany ciśnienia w analizowanych ramionach oraz wartości p dla różnicy pomiędzy ramionami podanymi w publikacji.

Rys. 53. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi (MD).



6 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badania Calhoun 2009 w populacji chorych z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 145 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg).

Okres obserwacji w badaniu włączonym do analizy wynosił 8 tygodni (brak osobnych wyników dotyczących bezpieczeństwa po 2 tygodniach leczenia - okres zwiększania dawki).

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009 przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w podwójnie zaślepionej części badania (po randomizacji).

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane łącznie,
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania.

W badaniu Calhoun 2009 nie odnotowano żadnych zgonów. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u mniej niż 1% chorych i występowały z podobną częstością we wszystkich badanych grupach (brak wyników w publikacji).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009 w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poszczególnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie badania przedstawiono w Tab. 41.

Tab. 41. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ, VAL+HCTZ, AML+VAL, AML+HCTZ.

Zdarzenie niepożądane	Badanie Calhoun 2009			
	AML+VAL+HCTZ (N=582)	VAL+HCTZ (N=559)	AML+VAL (N=566)	AML+HCTZ (N=561)
Zdarzenia niepożądane łącznie	263 (45,2)	253 (45,3)	254 (44,9)	271 (48,3)
Zdarzenia niepożądane*				
Zawroty głowy	45 (7,7)	39 (7,0)	13 (2,3)	22 (3,9)
Obrzęk obwodowy	26 (4,5)	5 (0,9)	48 (8,5)	50 (8,9)
Ból głowy	25 (4,3)	30 (5,4)	28 (4,9)	39 (7,0)
Dyspepsja (niestrawność)	13 (2,2)	5 (0,9)	6 (1,1)	2 (0,4)
Zmęczenie	13 (2,2)	15 (2,7)	12 (2,1)	8 (1,4)
Skurcze mięśni	13 (2,2)	7 (1,3)	7 (1,2)	5 (0,9)
Ból pleców	12 (2,1)	13 (2,3)	5 (0,9)	12 (2,1)
Zapalenie nosogardła	12 (2,1)	13 (2,3)	13 (2,3)	12 (2,1)
Nudności	12 (2,1)	7 (1,3)	10 (1,8)	12 (2,1)

Zdarzenie niepożądane	Badanie Calhoun 2009			
	AML+VAL+HCTZ (N=582)	VAL+HCTZ (N=559)	AML+VAL (N=566)	AML+HCTZ (N=561)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania**, n (%)				
Zawroty głowy	6 (1,0)	6 (1,1)	2 (0,4)	1 (0,2)
Niedociśnienie	4 (0,7)	6 (1,1)	0	0
Obrzęk obwodowy	1 (0,2)	0	2 (0,4)	5 (0,9)

*w tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w ramieniu AML+VAL+HCTZ; większość zdarzeń niepożądanych sklasyfikowano jako łagodne lub umiarkowane;

**przedstawiono zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania raportowane najczęściej w badaniu; liczby chorych, u których wystąpiły dane zdarzenia niepożądane obliczono na podstawie odpowiednich odsetków podanych w publikacji Calhoun 2009.

6.1 AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ

6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

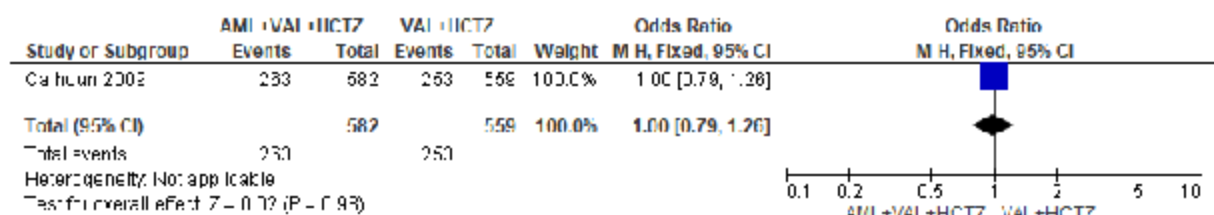
W badaniu Calhoun 2009 zdarzenia niepożądane występowały u 45,2% chorych w grupie AML+VAL+HCTZ i 45,3% w grupie VAL+HCTZ.

Analiza wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w obu grupach badania (OR=1,00 [95%CI: 0,79; 1,26], p=ns; RD=-0,001 [-0,06; 0,06], p=ns).

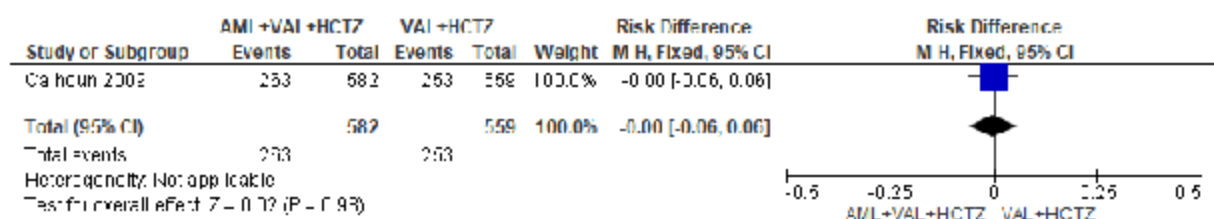
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Calhoun 2009	582/559	1,00 [0,79; 1,26]	p=ns	-0,001 [-0,06; 0,06]	p=ns	na

Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.1.2 Zdarzenia niepożądane

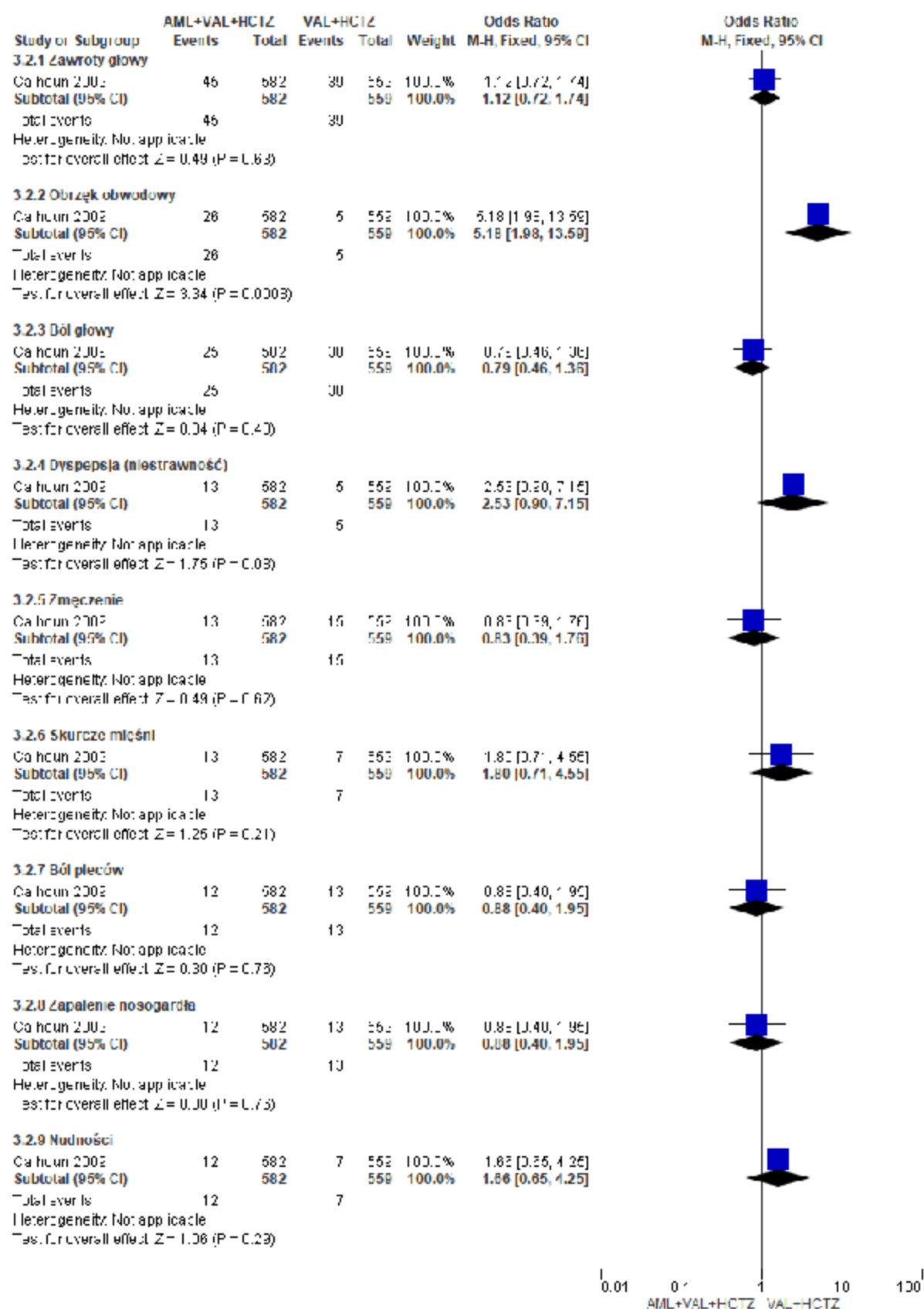
Analiza wykazała porównywalną częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania Calhoun 2009 z wyjątkiem:

- obrzęku obwodowego - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL+HCTZ (0,9% vs 4,5%, OR=5,18 [95%CI: 1,98; 13,59], p=0,0008; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,05], p=0,0002; NNH_{tyg.}=25 [20; 50]).

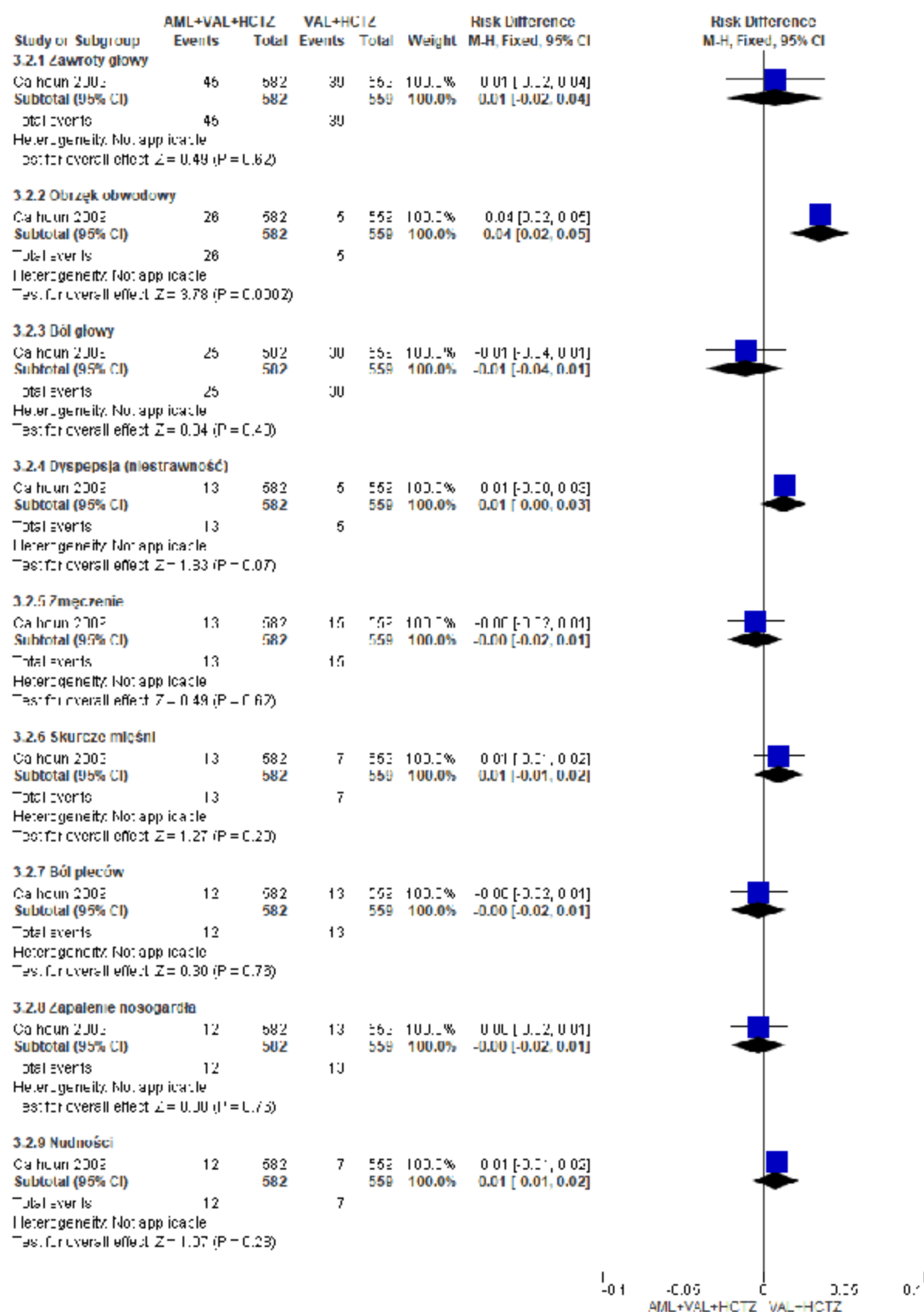
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zawroty głowy	582/559	1,12 [0,72; 1,74]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	p=ns	na
Obrzęk obwodowy	582/559	5,18 [1,98; 13,59]	p=0,0008	0,04 [0,02; 0,05]	p=0,0002	25 [20; 50]
Ból głowy	582/559	0,79 [0,46; 1,36]	p=ns	-0,01 [-0,04; 0,01]	p=ns	na
Dyspepsja (niestrawność)	582/559	2,53 [0,90; 7,15]	p=ns	0,01 [-0,001; 0,03]	p=ns	na
Zmęczenie	582/559	0,83 [0,39; 1,76]	p=ns	-0,005 [-0,02; 0,01]	p=ns	na
Skurcze mięśni	582/559	1,80 [0,71; 4,55]	p=ns	0,01 [-0,01; 0,02]	p=ns	na
Ból pleców	582/559	0,88 [0,40; 1,95]	p=ns	-0,003 [-0,02; 0,01]	p=ns	na
Zapalenie nosogardła	582/559	0,88 [0,40; 1,95]	p=ns	-0,003 [-0,02; 0,01]	p=ns	na
Nudności	582/559	1,66 [0,65; 4,25]	p=ns	0,01 [-0,01; 0,02]	p=ns	na

Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane (RD).



6.1.3 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania

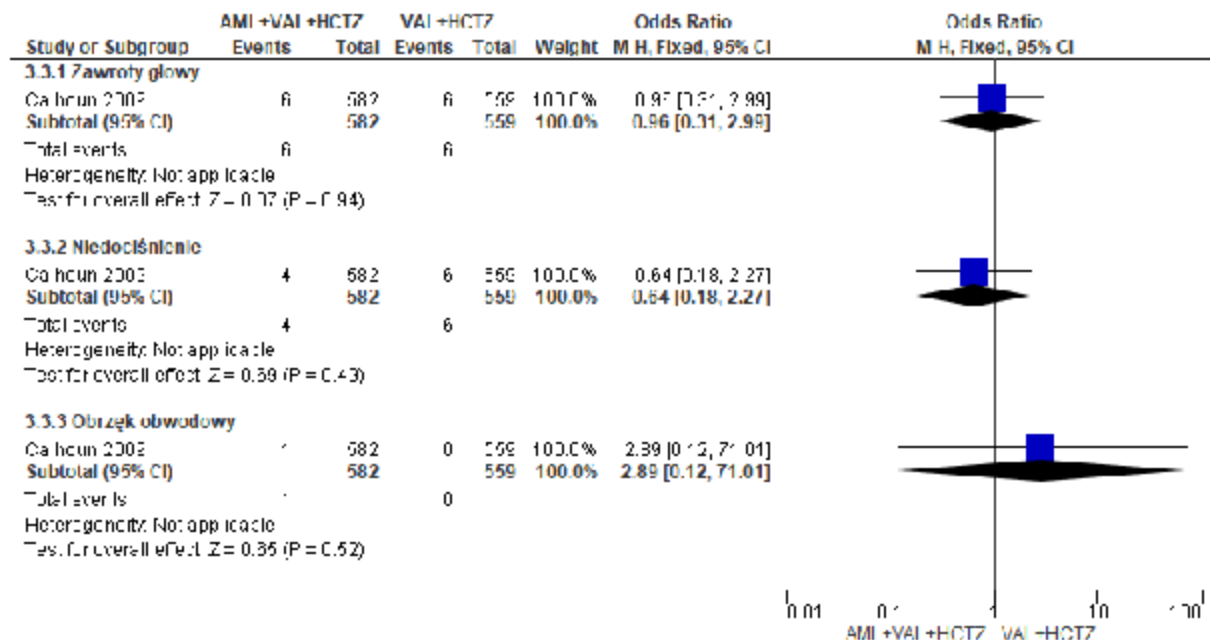
W badaniu Calhoun 2009 poszczególne zdarzenia niepożądanych powodujące przerwanie badania (zawroty głowy, niedociśnienie, obrzęk obwodowy) w grupie AML+VAL+HCTZ raportowano z częstością mniejszą niż 1% , a w grupie AML+HCTZ z częstością mniejszą niż 2%.

Analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie AML+VAL+HCTZ i VAL+HCTZ (zawroty głowy: OR=0,96 [95%CI: 0,31; 2,99], p=ns; RD=-0,0004 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; niedociśnienie: OR=0,64 [95%CI: 0,18; 2,27], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; obrzęk obwodowy: OR=2,89 [95%CI: 0,12; 71,07], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,003; 0,01], p=ns).

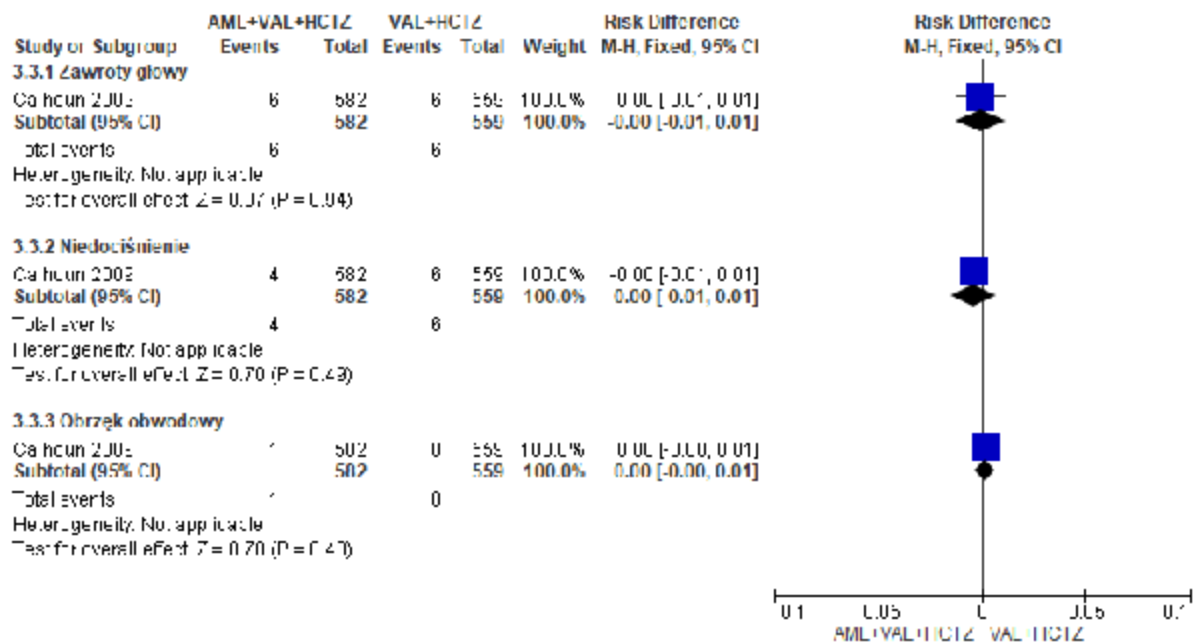
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania.

Zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zawroty głowy	582/559	0,96 [0,31; 2,99]	p=ns	-0,0004 [-0,01; 0,01]	p=ns	na
Niedociśnienie	582/559	0,64 [0,18; 2,27]	p=ns	-0,004 [-0,01; 0,01]	p=ns	na
Obrzęk obwodowy	582/559	2,89 [0,12; 71,01]	p=ns	0,002 [-0,003; 0,01]	p=ns	na

Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania (OR).



Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania (RD).



6.2 AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL

6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

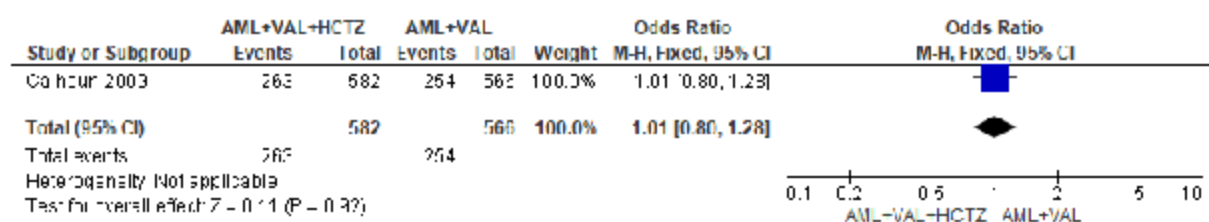
W badaniu Calhoun 2009 zdarzenie niepożądane występowały u 45,2% chorych w grupie AML+VAL+HCTZ i 44,9% w grupie AML+VAL.

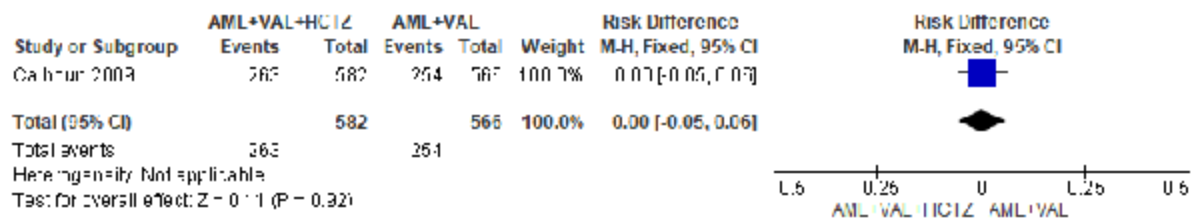
Analiza wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w obu grupach badania Calhoun 2009 (OR=1,01 [95%CI: 0,80; 1,28], p=ns; RD=-0,003 [-0,05; 0,06], p=ns).

Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Calhoun 2009	582/566	1,01 [0,80; 1,28]	p=ns	0,003 [-0,05; 0,06]	p=ns	na

Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).

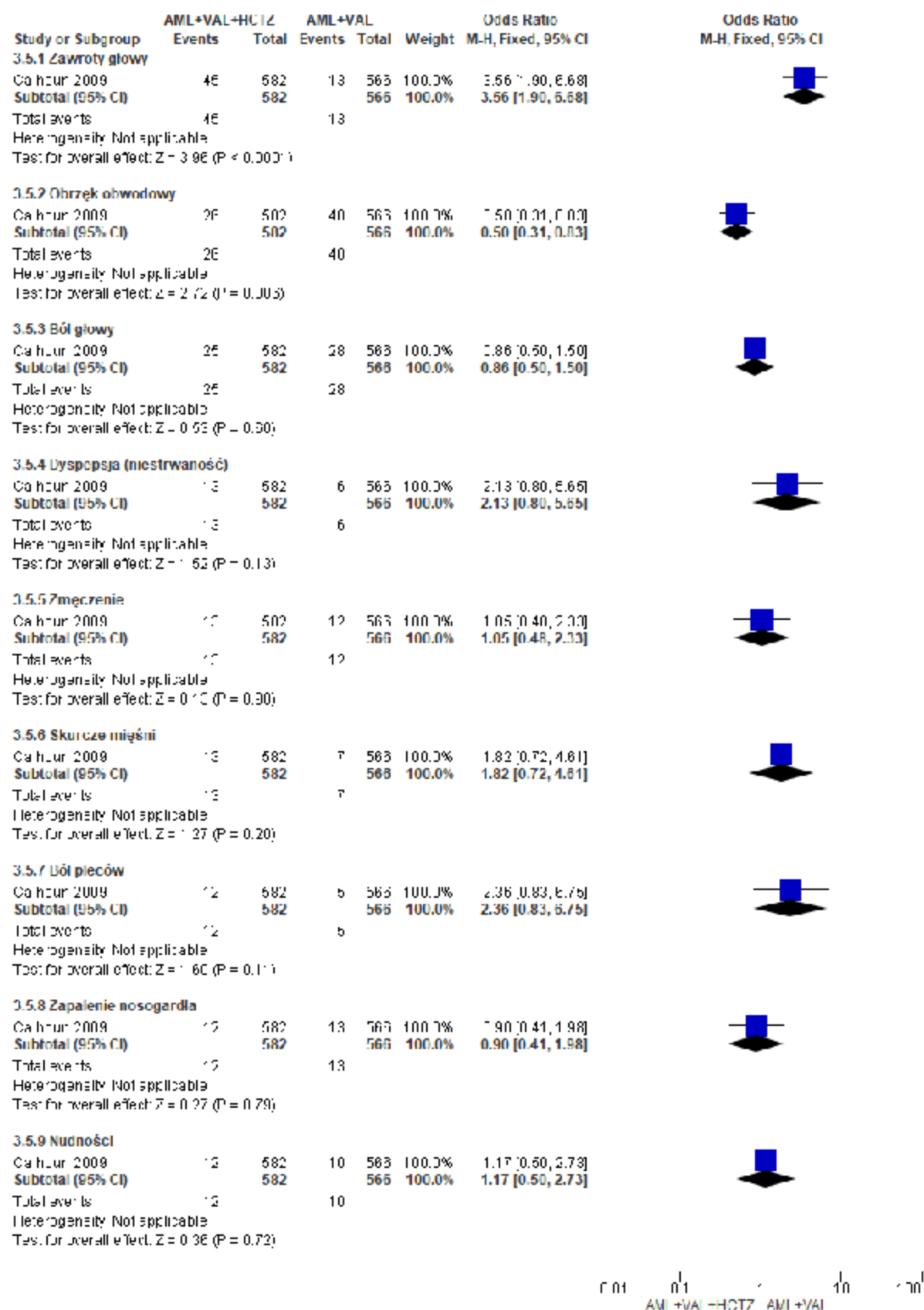
6.2.2 Zdarzenia niepożądane

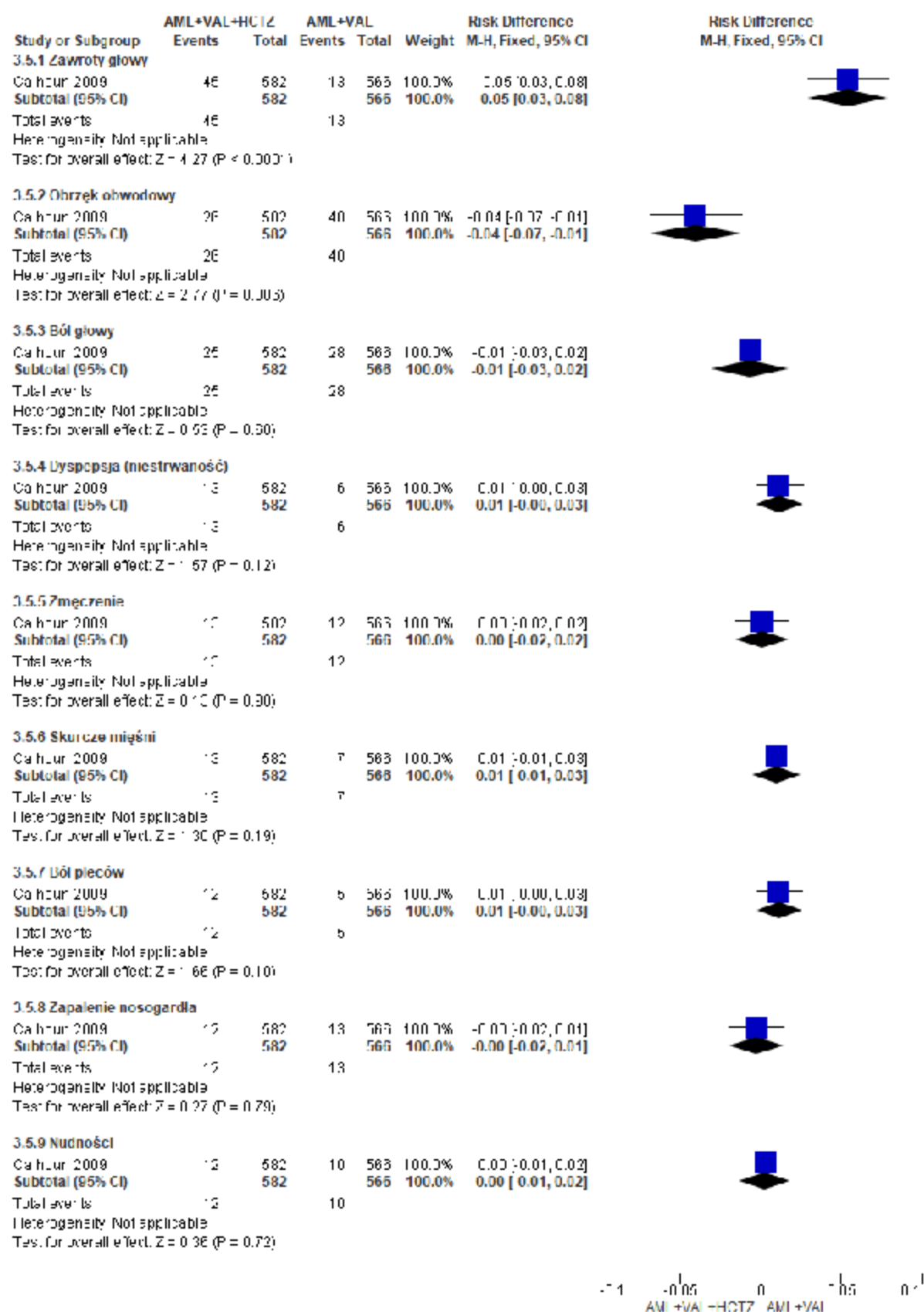
Analiza wykazała porównywalną częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania Calhoun 2009 z wyjątkiem:

- zawrotów głowy - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+VAL w porównaniu do AML+VAL+HCTZ (OR=3,56 [95%CI: 1,90; 6,68], $p < 0,0001$; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,08], $p < 0,0001$; NNH₉₅ = 20 [95%CI: 12; 33]),
- obrzęku obwodowego - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL (OR=0,50 [95%CI: 0,31; 0,83], $p = 0,006$; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; 0,01], $p = 0,006$; NNH₉₅ = 20 [95%CI: 12; 33]).

Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zawroty głowy	582/566	3,56 [1,90; 6,68]	$p < 0,0001$	0,05 [0,03; 0,08]	$p < 0,0001$	20 [12; 33]
Obrzęk obwodowy	582/566	0,50 [0,31; 0,83]	$p = 0,006$	-0,04 [-0,07; -0,01]	$p = 0,006$	na
Ból głowy	582/566	0,86 [0,50; 1,50]	$p = ns$	-0,01 [-0,03; 0,02]	$p = ns$	na
Dyspepsja (niestrawność)	582/566	2,13 [0,80; 5,65]	$p = ns$	0,01 [-0,003; 0,03]	$p = ns$	na
Zmęczenie	582/566	1,05 [0,48; 2,33]	$p = ns$	0,001 [-0,02; 0,02]	$p = ns$	na
Skurcze mięśni	582/566	1,82 [0,72; 4,61]	$p = ns$	0,01 [-0,01; 0,03]	$p = ns$	na
Ból pleców	582/566	2,36 [0,83; 6,75]	$p = ns$	0,01 [-0,002; 0,03]	$p = ns$	na
Zapalenie nosogardła	582/566	0,90 [0,41; 1,98]	$p = ns$	-0,002 [-0,02; 0,01]	$p = ns$	na
Nudności	582/566	1,17 [0,50; 2,73]	$p = ns$	0,003 [-0,01; 0,02]	$p = ns$	na

Rys. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane (OR).

Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane (RD).

6.2.3 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania

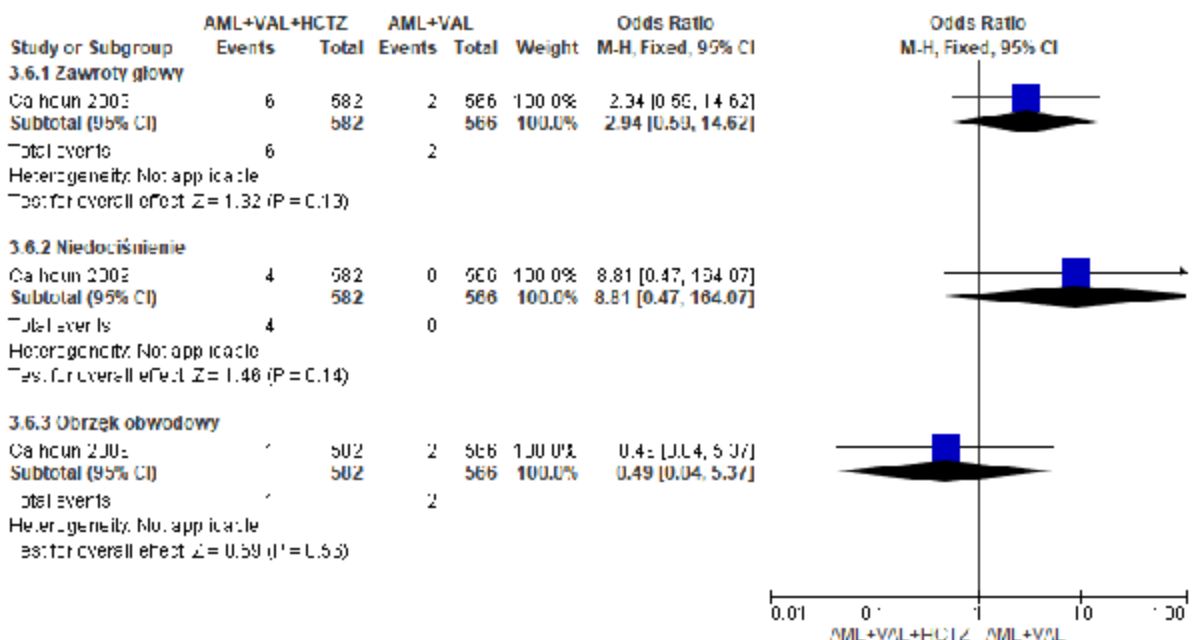
W badaniu Calhoun 2009 poszczególne zdarzenia niepożądanych powodujące przerwanie badania (zawroty głowy, niedociśnienie, obrzęk obwodowy) raportowano w grupie AML+VAL+HCTZ i w grupie AML+VAL z częstością mniejszą niż 1%.

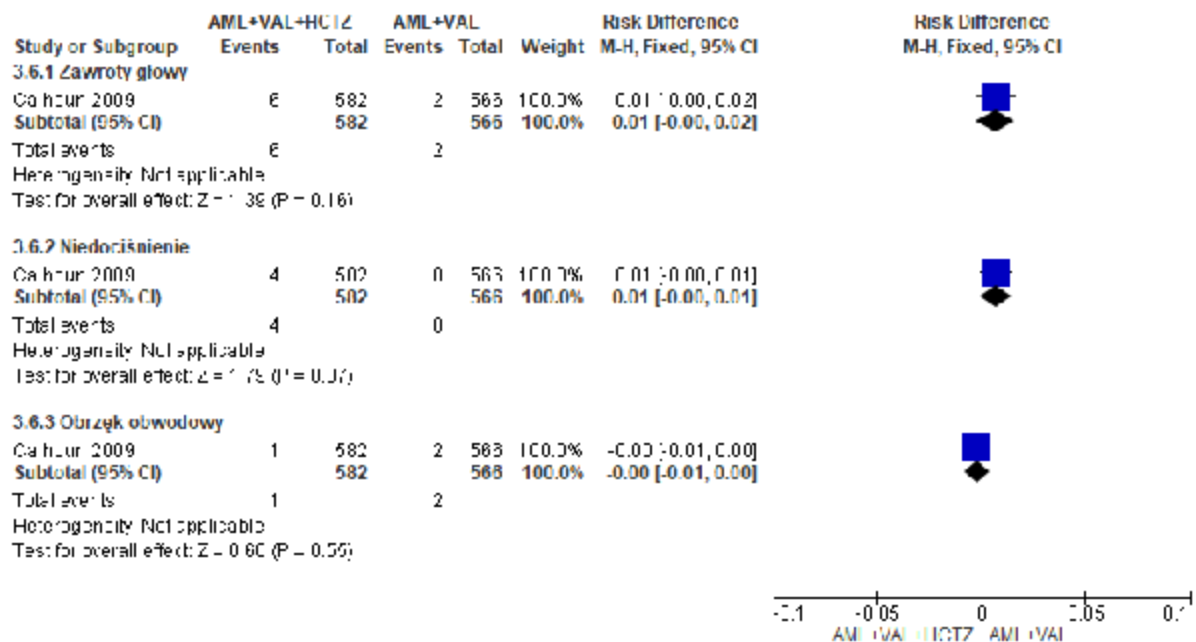
Analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie AML+VAL+HCTZ i w grupie AML+VAL (zawroty głowy: OR=2,94 [95%CI: 0,59; 14,60], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,003; 0,02], p=ns; niedociśnienie: OR=8,81 [95%CI: 0,47; 164,07], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,001; 0,01], p=ns; obrzęk obwodowy: OR=0,49 [95%CI: 0,04; 5,37], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,004], p=ns).

Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML + VAL + HCTZ vs AML + VAL. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania.

Zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zawroty głowy	582/566	2,94 [0,59; 14,60]	p=ns	0,01 [-0,003; 0,02]	p=ns	na
Niedociśnienie	582/566	8,81 [0,47; 164,07]	p=ns	0,01 [-0,001; 0,01]	p=ns	na
Obrzęk obwodowy	582/566	0,49 [0,04; 5,37]	p=ns	-0,002 [-0,01; 0,004]	p=ns	na

Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML + VAL + HCTZ vs AML + VAL. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania (OR).



Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania (RD).

6.3 AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ

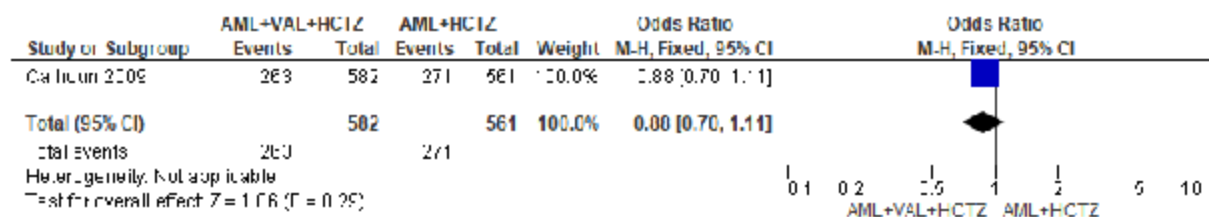
6.3.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

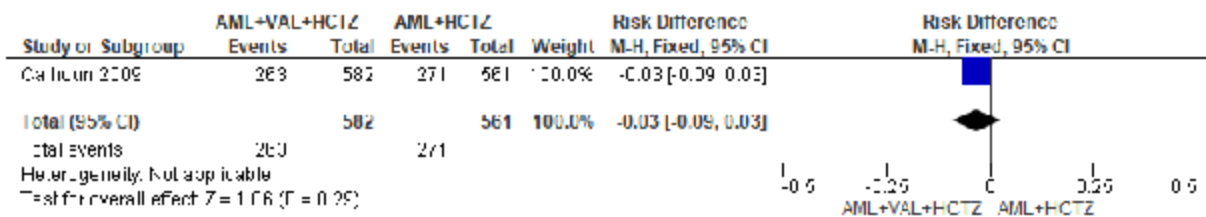
W badaniu Calhoun 2009 częstość występowania zdarzeń nieporządných była równa 45,2% w grupie AML+VAL+HCTZ i 48,3% w grupie AML+HCTZ.

Analiza wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w obu grupach badania Calhoun 2009 (OR=0,88 [95%CI: 0,70; 1,11], p=ns; RD=-0,03 [-0,09; 0,03], p=ns)].

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Calhoun 2009	582/561	0,88 [0,70; 1,11]	p=ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	p=ns	na

Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).

Rys. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).

6.3.2 Zdarzenia niepożądane

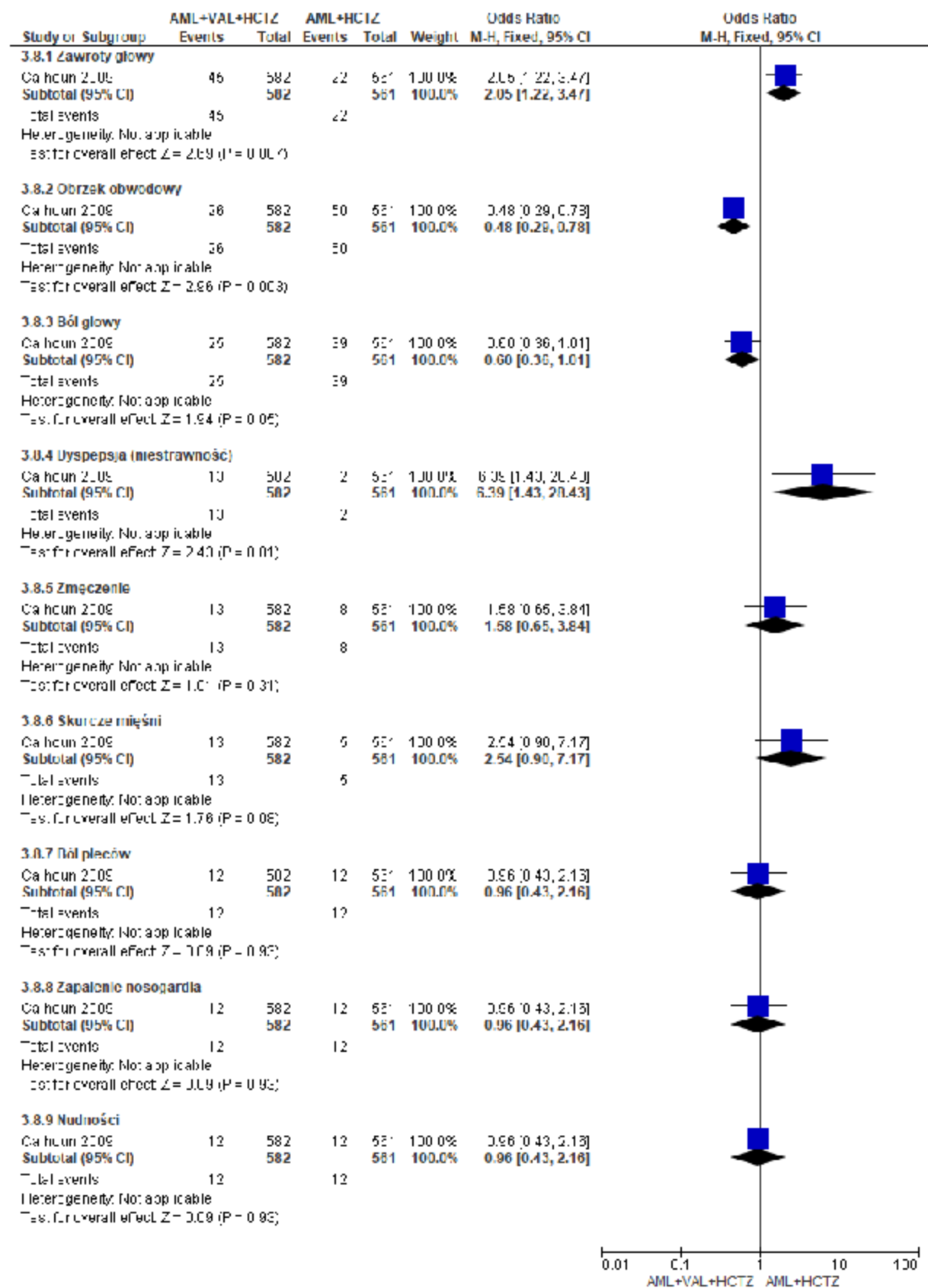
Analiza wykazała porównywalną częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania Calhoun 2009 z wyjątkiem:

- zawrotów głowy - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+HCTZ w porównaniu do AML+VAL+HCTZ (OR=2,05 [95%CI: 1,22; 3,47], p=0,007; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,07], p=0,006; NNH_{8 tyg.}=25 [95%CI: 14; 100]);
- obrzęku obwodowego - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ (OR=0,48 [95%CI: 0,29; 0,78], p=0,003; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; 0,02], p=0,003; NNH_{8 tyg.}=na);
- dyspepsji (niestrawności) - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+HCTZ w porównaniu do AML+VAL+HCTZ (OR=6,39 [95%CI: 1,43; 28,43], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], p=0,005; NNH_{8 tyg.}=50 [95%CI: 33; 100]).

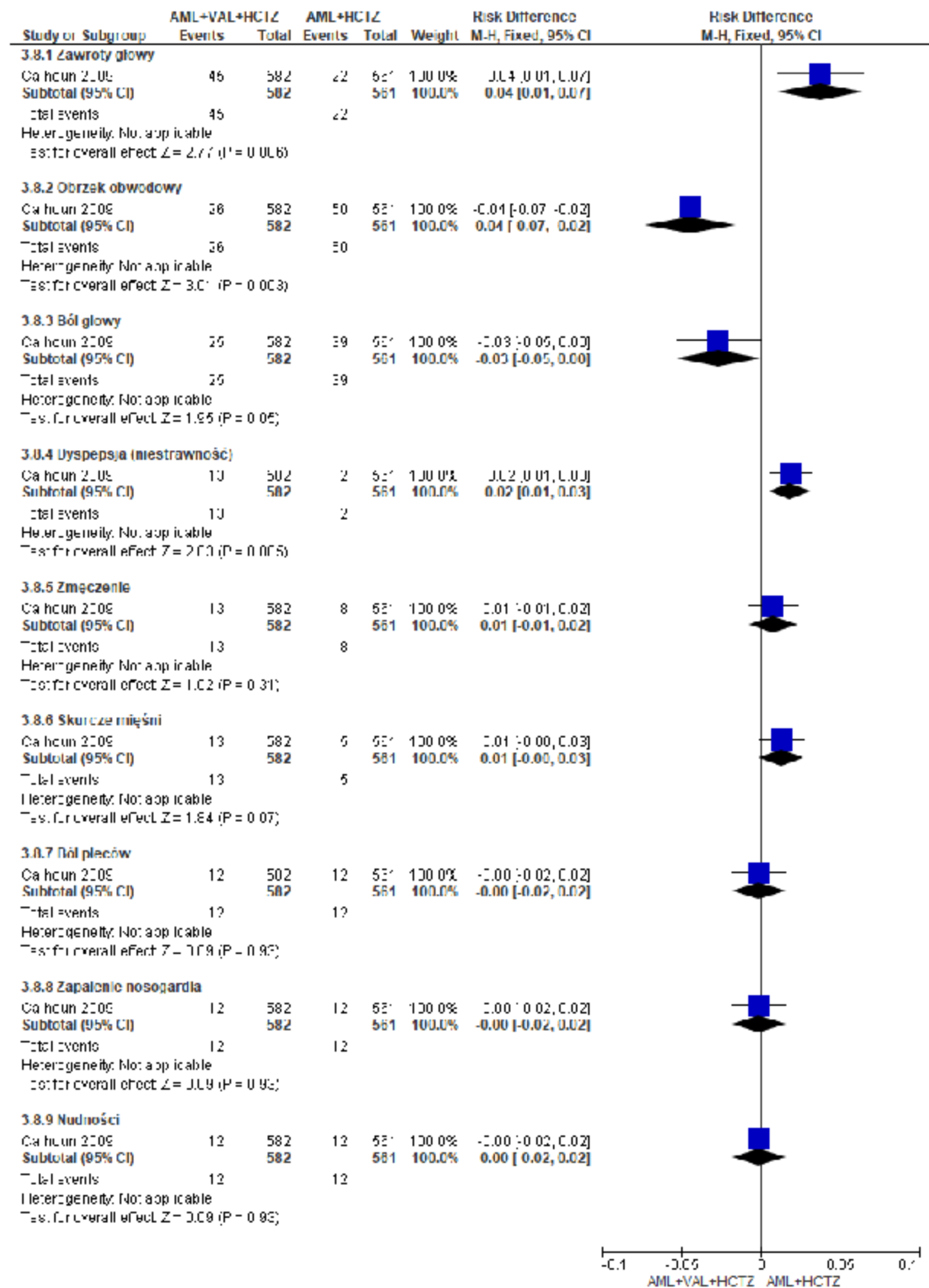
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zawroty głowy	582/561	2,05 [1,22; 3,47]	p=0,007	0,04 [0,01; 0,07]	p=0,006	25 [14; 100]
Obrzęk obwodowy	582/561	0,48 [0,29; 0,78]	p=0,003	-0,04 [-0,07; -0,02]	p=0,003	na
Ból głowy	582/561	0,60 [0,36; 1,01]	p=ns	-0,03 [0,05; 0,0002]	p=ns	na
Dyspepsja (niestrawność)	582/561	6,39 [1,43; 28,43]	p=0,01	0,02 [0,01; 0,03]	p=0,005	50 [33; 100]
Zmęczenie	582/561	1,58 [0,65; 3,84]	p=ns	0,01 [-0,01; 0,02]	p=ns	na
Skurcze mięśni	582/561	2,54 [0,90; 7,17]	p=ns	0,01 [-0,002; 0,03]	p=ns	na
Ból pleców	582/561	0,96 [0,43; 2,16]	p=ns	-0,001 [-0,02; 0,02]	p=ns	na
Zapalenie nosogardła	582/561	0,96 [0,43; 2,16]	p=ns	-0,001 [-0,02; 0,02]	p=ns	na
Nudności	582/561	0,96 [0,43; 2,16]	p=ns	-0,001 [-0,02; 0,02]	p=ns	na

Rys. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane (RD).



6.3.3 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania

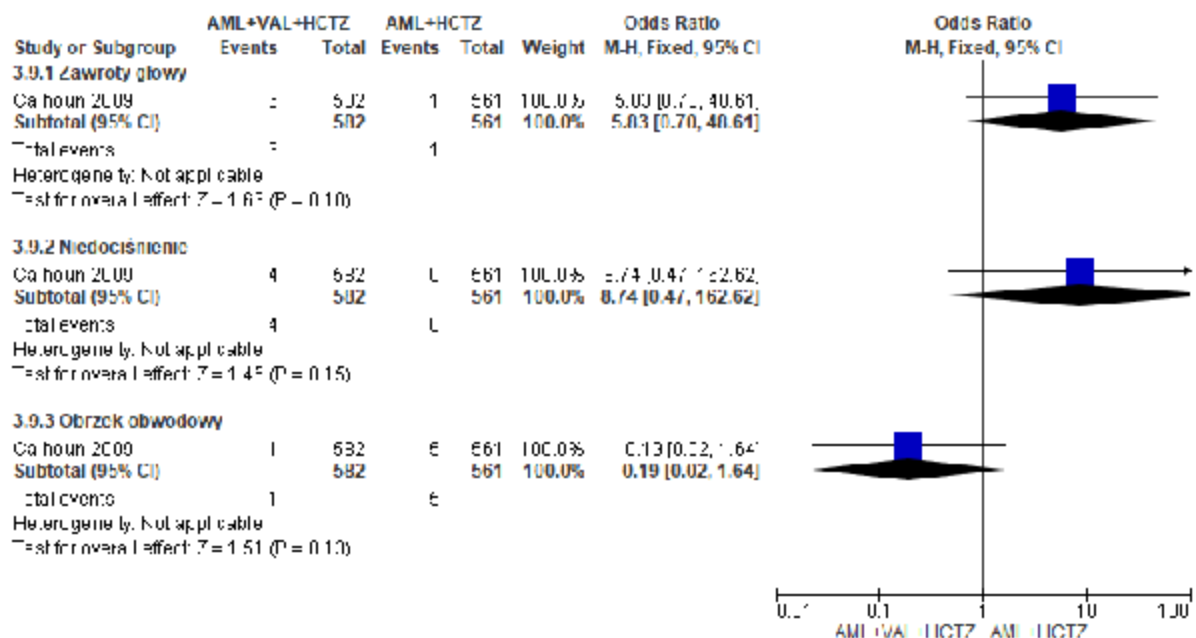
W badaniu Calhoun 2009 poszczególne zdarzenia niepożądanych powodujące przerwanie badania (zawroty głowy, niedociśnienie, obrzęk obwodowy) raportowano w grupie AML+VAL+HCTZ i AML+HCTZ z częstością mniejszą niż 1%.

Analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie AML+VAL+HCTZ i AML+HCTZ (zawroty głowy: OR=5,83 [95%CI: 0,70; 48,61], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,0004; 0,02], p=ns; niedociśnienie: OR=8,74 [95%CI: 0,47; 162,62], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,001; 0,01], p=ns; obrzęk obwodowy: OR=0,19 [95%CI: 0,02; 1,64], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,001], p=ns).

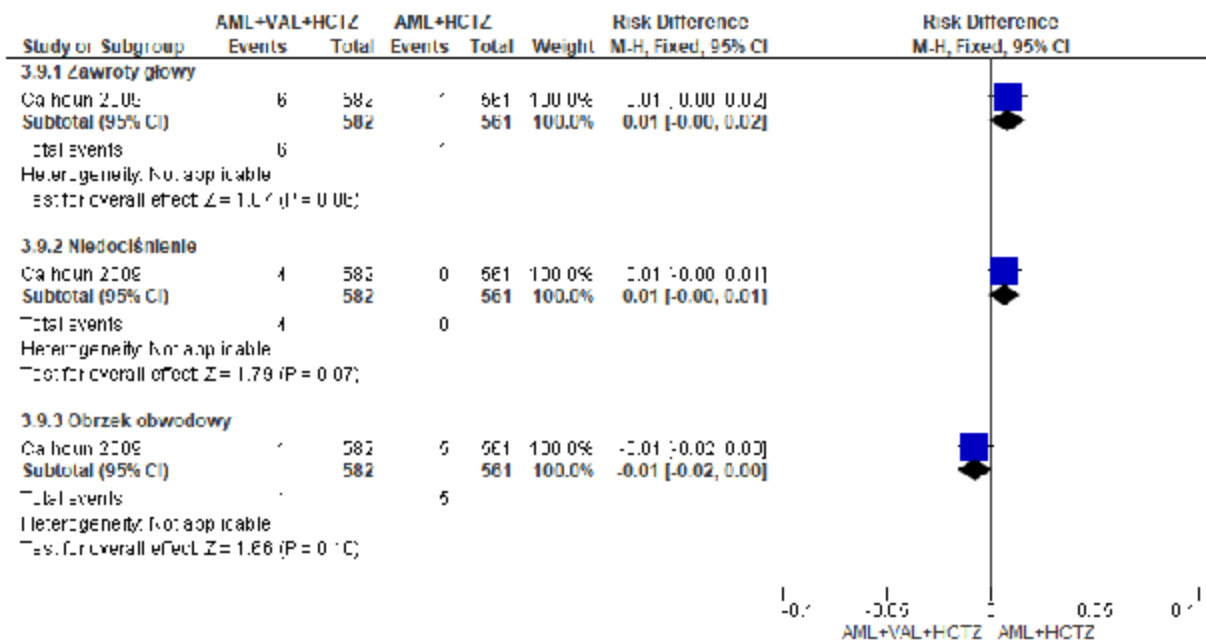
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania.

Zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zawroty głowy	582/561	5,83 [0,70; 48,61]	p=ns	0,01 [-0,0004; 0,02]	p=ns	na
Niedociśnienie	582/561	8,74 [0,47; 162,62]	p=ns	0,01 [-0,001; 0,01]	p=ns	na
Obrzęk obwodowy	582/561	0,19 [0,02; 1,64]	p=ns	-0,01 [-0,02; 0,001]	p=ns	na

Rys. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania (OR).



Rys. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania (RD).



7 Analiza efektywności praktycznej

W celu odnalezienia badań dotyczących efektywności praktycznej preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina, walsartan i hydrochlorotiazyd) w leczeniu chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym przeszukiwano bazy PubMed (MEDLINE), EMBASE i *the Cochrane library* z datą odcięcia 17 października 2019 r.

Zidentyfikowano 9 publikacji, które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.6.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.7.

Do przeglądu włączono 2 badania (6 publikacji pełnotekstowych + 1 abstrakt) oceniające stosowanie preparatu zawierającego trzy substancje czynne (amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd) w postaci jednej tabletki w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym: badanie EXCITE (4 publikacje pełnotekstowe) i badanie SIMPLIFY (2 publikacje pełnotekstowe +1 abstrakt), których ogólną charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki badań włączonych do analizy efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 1.1 i 7.2, natomiast ocenę ich jakości w rozdz. 7.3.

Tab. 51. Charakterystyka badań efektywności praktycznej włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
EXCITE	obserwacyjne, kohortowe	prospektywne	międzynarodowe, wieloośrodkowe, Środkowy Wschód i Azja	9 794	26±8 tygodni	dorośli (≥18 lat) chorzy z nadciśnieniem tętniczym	<ul style="list-style-type: none"> • AML+VAL+HCTZ*: 1 191 • AML+VAL**: 8 603
SIMPLIFY	jednoramiennie obserwacyjne	prospektywne	wieloośrodkowe, Niemcy	7 132	3±1,5 miesiąca (około 12 tygodni)	chorzy z samoistnym nadciśnieniem tętniczym	AML+VAL+HCTZ***: 7 132

*5/160/12,5 mg; 10/160/12,5 mg; 5/160/25 mg; 10/160/25 mg; 10/320/25 mg; **5/80 mg, 5/160 mg, 10/160 mg, 5/320 mg, 10/320 mg; ***5/160/12,5 mg; 10/160/12,5 mg; 5/160/25 mg; 10/160/25 mg; 10/320/25 mg.

7.1 EXCITE

Badanie **EXCITE** było międzynarodowym, wielośrodkowym, prospektywnym badaniem obserwacyjnym przeprowadzonym w Środkowej Europie i Azji w okresie czerwiec 2010-listopad 2012 r. Celem badania EXCITE była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji stosowania terapii potrójnej za pomocą preparatu złożonego z trzech substancji czynnych: amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazidu (AML+VAL+HCTZ; jedna tabletką) lub terapii podwójnej za pomocą preparatu zawierającego dwie substancje czynne - amlodypinę i walsartan (AML+VAL, jedna tabletką), u chorych z nadciśnieniem tętniczym (okres obserwacji - około 26 tygodni).

Do analizy włączono łącznie 9 794 chorych, w tym 8 603 (87,8%) chorych przyjmujących AML+VAL i 1 191 (12,2%) chorych przyjmujących AML+VAL+HCTZ. Charakterystykę chorych włączonych do badania przedstawiono w poniższej tabeli. Badanie ukończyło 8 081 (93,3%) chorych w grupie AML+VAL oraz 1 159 (97,3%) chorych w grupie AML+VAL+HCTZ.

Tab. 52. Charakterystyka chorych w badaniu EXCITE.

Charakterystyka	AML+VAL+HCTZ (N=1 191)	AML+VAL (N=8 603)
Wiek, lata, średnia (SD)	56,0 (11,5)	52,8 (11,32)
Wiek, ≥65 lat, n (%)	280 (23,5)	1 239 (14,4)
Mężczyzna, n (%)	704 (59,1)	5 228 (60,8)
Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	6,5 (6,7)	5,8 (6,5)
Ciśnienie skurczowe krwi, mm Hg, średnia	166,0	160,8
Ciśnienie rozkurczowe krwi, mm Hg, średnia	97,7	97,0

Brak danych dotyczących wieku u 47 chorych, płci u 1 chorego.

W czasie okresu obserwacji trwającego około 26±8 tygodni, zbierano dane z co najmniej dwóch rutynowych wizyt: jednej na początku, a drugiej na końcu badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu EXCITE stanowiła zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi od początku do końca badania (w populacji całkowitej, ale również w subpopulacjach chorych). W badaniu określono również odsetek chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym po leczeniu (<140/90 mm Hg u chorych bez cukrzycy i <130/80 mm Hg u chorych z cukrzycą) oraz odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (tj. ciśnienie skurczowe <140 mm Hg [<130 mm Hg u chorych z cukrzycą] lub zmiana o ≥20 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe: <90 mm Hg [<80 mm Hg u chorych z cukrzycą] lub zmiana o ≥10 mm Hg).

Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi od początku do końca obserwacji dla populacji całkowitej przedstawiono w poniższej tabeli. Charakterystyka chorych w badaniu jest zgodna z populacją wnioskowaną, w związku z czym nie przedstawiono dodatkowo wyników w subpopulacjach chorych (patrz publikacje Assaad-Khali 2015, Khan 2014 i Sison 2014b; rozdz. 14.6).

Tab. 53. Wyniki skuteczności w zakresie zmiany ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi w badaniu EXCITE.

Grupa	Dawka (mg)	Ciśnienie skurczowe, mm Hg, średnia [95%CI]	Ciśnienie rozkurczowe, mm Hg, średnia [95%CI]
AML+VAL+HCTZ	5/160/12,5	-35,2 [-36,38; -33,99]	-17,4 [-18,04; -16,67]
	5/160/25	-36,1 [-40,41; -31,87]	-18,0 [-20,59; -15,50]
	10/160/12,5	-39,7 [-42,27; -37,05]	-18,2 [-19,64; -16,82]
	10/160/25	-42,0 [-47,98; -36,02]	-21,1 [-24,21; -17,93]
	10/320/25	-42,0 [-68,83; -17,17]	-25,5 [-38,97; -11,36]
	łącznie	-36,6 [-37,61; -35,50]	-17,8 [-18,41; -17,22]
AML+VAL	5/80	-26,1 [-27,05; -25,16]	-13,7 [-14,28; -13,14]
	5/160	-30,7 [-31,14; -30,26]	-16,8 [-17,03; -16,48]
	10/160	-35,5 [-36,30; -34,61]	-18,2 [-18,65; -17,68]
	5/320	-31,0 [-36,89; -25,11]	-13,5 [-17,94; -9,13]
	10/320	-39,2 [-45,66; -32,67]	-21,0 [-25,21; -16,88]
	łącznie	-31,0 [-31,42; -30,67]	-16,6 [-16,79; -16,34]

Na koniec badania, prawidłowe ciśnienie krwi (opis patrz wyżej) miało **54,5% chorych w grupie AML+VAL+HCTZ oraz 52,8% chorych w grupie AML+VAL.**

Natomiast odpowiedź na leczenie (opis patrz wyżej) w przypadku ciśnienia skurczowego i rozkurczowego obserwowano u odpowiednio 89,2% i 88,9% chorych w grupie AML+VAL+HCTZ oraz u 86,9% i 89,2% chorych w grupie AML+VAL.

Obie analizowane terapie w badaniu EXCITE było dobrze tolerowane, jednak w grupie AML+VAL+HCTZ zdarzenia niepożądane raportowano z mniejszą częstością niż w grupie AML+VAL. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły łącznie u 50 chorych (0,05%), w tym u 49 (0,6%) chorych w grupie AML+VAL oraz u 1 (0,1%) chorego w grupie AML+VAL+HCTZ. Częstość występowania najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 54. Zdarzenia niepożądane w badaniu EXCITE.

Zdarzenie niepożądane	AML + VAL + HCTZ (N=1 191)	AML+VAL (N=8 603)
Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	73 (6,1)	963 (11,2)
Obrzęk, n (%)	39 (3,3)	173 (2,0)
Obrzęk obwodowy, n (%)	9 (0,8)	99 (1,2)
Ból głowy, n (%)	2 (0,2)	87 (1,0)
Kaszel, n (%)	3 (0,3)	52 (0,6)
Nudności, n (%)	2 (0,2)	41 (0,5)
Zawroty głowy, n (%)	0	38 (0,4)
Zapalenie oskrzeli, n (%)	0	33 (0,4)
Nieżyt żołądka, n (%)	0	28 (0,3)
Dyslipidemia, n (%)	1 (0,1)	24 90,30
Wymioty, n (%)	0	23 (0,3)

W tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane z częstością $\geq 0,3\%$ w którejkolwiek grupie.

Większość chorych zarówno w grupie AML+VAL+HCTZ oceniała skuteczność i tolerancję leczenia jako „dobrą” lub „bardzo dobrą”, przy czym odsetek pacjentów chorych z takimi odpowiedziami był większy w grupie chorych leczonych AML+VAL+HCTZ.

Wyniki badania wskazują, że leczenie AML+VAL+HCTZ w postaci jednej tabletki powoduje istotne statystycznie i klinicznie obniżenie zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego.

7.2 SIMPLIFY

Badanie **SIMPLIFY** było otwartym, wieloośrodkowym, prospektywnym badaniem obserwacyjnym, przeprowadzonym w okresie listopad 2009-listopad 2010 r. Celem badania była m. in. ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii potrójnej za pomocą preparatu zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd (AML+VAL+HCTZ) w postaci jednej tabletki u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym.

Do analizy włączono 7 132 chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosowali terapię AML+VAL+HCTZ zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie określono kryteriów wykluczenia z badania poza przeciwwskazaniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Uwzględniono chorych leczonych preparatem zawierającym amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd (AML/VAL/HCTZ) we wszystkich możliwych dawkach (tj. odpowiednio 5/160/12,5 mg; 10/160/12,5 mg; 5/160/25 mg; 10/160/25 mg oraz 10/320/25 mg).

Charakterystykę chorych włączonych do badania SIMPLIFY (w zakresie wybranych danych demograficznych i klinicznych) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 55. Charakterystyka chorych w badaniu SIMPLIFY.

Charakterystyka	AML+VAL+HCTZ
Płeć, n (%)	
Kobieta	3 695 (51,8)
Mężczyzna	3 263 (45,8)
Brak danych	174 (2,4)
Wiek na początku obserwacji, lata	
Mediana	66,0
Średnia (SD)	64,8 (11,5)
Skurczowe ciśnienie krwi na początku badania, mm Hg	
Mediana	160,0
Średnia (SD)	158,8 (17,7)
Rozkurczowe ciśnienie krwi na początku badania, mm Hg	
Mediana	90,0
Średnia (SD)	91,5 (10,7)
Samoistne ciśnienie tętnicze	
Tak	7 106 (99,6)
Brak danych	26 (0,4)
Czas trwania nadciśnienia tętniczego, lata	
Mediana	7,8
Średnia (SD)	8,9 (7,1)

Czas obserwacji w badaniu wynosił $3\pm 1,5$ miesiąca. Zebrano udokumentowane wyniki badań przeprowadzonych na początku i na końcu (po około 12 tygodniach) obserwacji oraz dodatkowo również wyniki po 6 tygodniach obserwacji.

U większości chorych (98,7%) udokumentowano wyniki z badań przeprowadzonych podczas wizyty po 12 tygodniach obserwacji, a 74,5% chorych miało dodatkowo udokumentowaną wizytę w czasie trwania obserwacji. Średni odstęp czasu od początku obserwacji do pierwszej wizyty wynosił $1,6\pm 1,2$ miesiąca (około 6 tygodni), a do drugiej wizyty - $3,0\pm 1,5$ miesiąca (około 12 tygodni).

W badaniu SIMPLIFY obserwowano wyraźny spadek ciśnienia krwi podczas obserwacji chorych. Od początku do końca obserwacji, średnie skurczowe ciśnienia krwi u chorych spadło z $158,8\pm 17,7$ do $135,0\pm 11,8$ mm Hg, a średnie ciśnienie rozkurczowe krwi - z $91,5\pm 10,7$ do $80,2\pm 7,3$ mm Hg. Średnia zmiana ciśnienia krwi podczas ostatniej wizyty (w porównaniu z wartościami początkowymi) wynosiła $-23,7\pm 17,5$ mm Hg (ciśnienie skurczowe) i $-11,3\pm 10,6$ mm Hg (ciśnienie rozkurczowe).

Prawidłowe ciśnienie krwi ($<140/90$ mm Hg u chorych bez cukrzycy i $<130/80$ mm Hg u chorych z cukrzycą) podczas ostatniej wizyty odnotowano u 43,5% chorych. Natomiast u 71,3% chorych obserwowano odpowiedź na leczenie, (tj. ciśnienie skurczowe: <140 mm Hg lub zmiana o ≥ 20 mm Hg w porównaniu do wartości wyjściowych i ciśnienie skurczowe: <90 mm Hg lub zmiana ≥ 10 mm Hg w porównaniu do wartości wyjściowych u chorych bez cukrzycy; lub ciśnienie skurczowe: <130 mm Hg lub zmiana o ≥ 20 mm Hg w porównaniu do wartości wyjściowych i ciśnienie skurczowe: <80 mm Hg lub zmiana ≥ 10 mm Hg w porównaniu do wartości wyjściowych u chorych z cukrzycą).

Przedwczesne przerwanie leczenia wystąpiło w 3,2% przypadków, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych (42,9%). Łącznie u 164/7 132 (2,3%) chorych odnotowano wystąpienie 267 zdarzeń nieporządných (w tym 57 poważnych zdarzeń niepożądanych). W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania najczęściej raportowanych (z częstością $\geq 0,05\%$) zdarzeń niepożądanych.

Tab. 56. Zdarzenia niepożądane w badaniu SIMPLIFY.

Zdarzenie nieporządne	AML + VAL + HCTZ (N=7 132)
Obrzęk obwodowy	46 (0,64)
Zawroty głowy	15 (0,21)
Obrzęk	11 (0,15)
Nudności	10 (0,14)
Ból głowy	10 (0,14)
Świąd	5 (0,07)
Wysypka	4 (0,06)

W tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane z częstością $\geq 0,05\%$.

Podsumowując, terapia potrójna AML+VAL+HCTZ obniża ciśnienie krwi (zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe) u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Wyniki badania SIMPLIFY wskazują, że lek zawierający trzy substancje czynne (AML+VAL+HCTZ) jest skutecznym lekiem w terapii przeciwnadciśnieniowej.

7.3 Ocena jakości badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle Ottawa Scale*), natomiast badania jednoramienne w skali NICE.

Ocenę jakości badań dotyczących efektywności praktycznej preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (AML+VAL+HCTZ) przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 57. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.

Pytanie	SIMPLIFY
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8

Tab. 58. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
EXCITE	w sposób właściwy reprezentuje średnie, nieprawidłowe ciśnienie krwi wskazujące na nadciśnienie tętnicze u chorego (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem wieku (a*)	łączenie rekordów (b*)	tak (a*)	Niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędów - opis pacjentów utraconych z badania (b*)	8/8

8 Dodatkowe dowody naukowe

8.1 Machnicki 2015

Badanie **Machnicki 2015** to badanie retrospektywne, którego celem było ustalenie, czy terapia za pomocą preparatu zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd w postaci jednej tabletki (SPC, ang. *single pill combination*) jest związana z lepszym przestrzeganiem zaleceń lekarza i ciągłością leczenia (wytrwałość w leczeniu) niż terapia za pomocą trzech różnych preparatów zawierających odpowiednie substancje czynne (FC, ang. *free combination*) u dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Do badania włączono chorych, którym przepisano co najmniej dwa razy preparat zawierający trzy substancje w postaci jednej tabletki (SPC) lub chorych, którzy przyjmowali oddzielne preparaty przez co najmniej 15 dni.

Przestrzeganie zaleceń lekarskich zdefiniowano jako odsetek dni, w których chorzy przyjmowali leczenie (PDC, ang. *proportion of days covered*) wyrażony jako stosunek liczby dni, w których chorzy przyjmowali leczenie według zaleceń do całkowitej liczby dni w okresie obserwacji (w tym badaniu 12 miesięcy) oraz czas posiadania leków (MPR, ang. *medical possession ratio*) zdefiniowany jako liczba dni, podczas których chory posiadał lek, w stosunku do czasu, który upłynął od przepisania leku. W obu analizowanych grupach określono również odsetki chorych, u których PDC $\geq 80\%$ oraz odsetki chorych z MPR $\geq 80\%$. Ciągłość leczenia (wytrwałość w leczeniu) zdefiniowano jako procent chorych pozostających w terapii w zalecanym okresie czasu bez przerw dłuższych niż 30 dni.

Wyniki badania wskazują **na lepsze wyniki** ($p < 0,0001$) **u chorych** (N=9 221) **przyjmujących SPC** niż **u chorych** (N=1 884) **przyjmujących FC**: lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich (85,7% vs 77,0%), większy średni współczynnik PDC (73,8% vs 60,6%), większa ciągłość leczenia (46,8% vs 23,6%). Analiza wykazała istotnie statystycznie większy odsetek chorych z PDC $\geq 80\%$ u chorych w grupie SPC w porównaniu do chorych w grupie FC (OR=2,88 [95%CI: 2,55; 3,26]), ale również większy odsetek chorych z MPR $\geq 80\%$ u chorych w grupie SPC w porównaniu do chorych w grupie FC (OR=2,72 [95%CI: 2,40; 3,08]).

Podsumowując, stosowanie jednej tabletki zawierającej trzy substancje czynne (SPC) związane jest z większą ciągłością leczenia oraz lepszym przestrzeganiem zaleceń lekarza w porównaniu do stosowania trzech oddzielnych preparatów.

8.2 Xie 2014

Badanie **Xie 2014** to badanie retrospektywne przeprowadzone w okresie styczeń 2010-sierpień 2012, którego celem było porównanie przestrzegania zaleceń lekarza i ciągłości leczenia (wytrwałości w leczeniu) w przypadku stosowania schematów leczenia obejmujących przyjmowanie trzech substancji czynnych w różnej postaci: jedna tabletki (zawierająca trzy substancje czynne), dwie tabletki (jedna zawierająca dwie substancje czynne, a druga - jedną) lub trzy tabletki (pojedyncze substancje czynne w każdej). Populację w badaniu Xie 2014 stanowili chorzy z nadciśnieniem tętniczym.

Do analizy włączono 17 465 chorych, w tym 8 516 (48,8%) chorych przyjmujących jedną tabletkę (m. in. ALM+VAL+HCTZ - analizowana interwencja), 7 842 (44,9%) chorych przyjmujących dwie tabletki i 1 107 (6,3%) chorych przyjmujących trzy tabletki.

Chorych obserwowano przez 12 miesięcy w celu oceny przestrzegania zaleceń lekarski (odsetek chorych z PDC $\geq 80\%$) oraz ciągłości leczenia (czas do momentu przerwania leczenia - przerwa w leczeniu ≥ 60 dni).

Odsetek chorych z PDC $\geq 80\%$ malał wraz z przyjmowaniem większej ilości tabletek: 55,3% w przypadku przyjmowania jednej tabletki, 40,4% - dwóch tabletek oraz 32,6% - trzech tabletek. Chorzy przyjmujący dwie lub trzy tabletki częściej przerywają leczenie (odpowiednio: $HR_1=1,89$ [95%CI: 1,74; 2,06], $HR_2=2,49$ [95%CI: 2,14; 2,88]).

Wyniki badania wskazują, że przyjmowanie większej ilości tabletek jest bezpośrednio związane gorszym przestrzeganiem zaleceń lekarza i wytrwałością w leczeniu u chorych z nadciśnieniem tętniczym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Stosowanie SPC, które zmniejszają ilość przyjmowanych leków jednocześnie może pomóc chorym w kontynuowaniu leczenia oraz poprawić wyniki kliniczne.

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla preparatów zawierających trzy substancje czynne: amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd, bez względu na nazwę handlową preparatów.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających trzy substancje czynne: amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd - dostęp 29.10.2019 r.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla preparatów zawierających trzy substancje czynne: amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd - dostęp 29.10.2019 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących trzy substancje czynne: amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2019) prowadzonej przez EMA - dostęp 29.10.2019 r.

Tab. 59. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących trzy substancje czynne: amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	6	4	10
Zaburzenia serca	70	67	137
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	6	0	6
Zaburzenia ucha i błędnika	19	22	41
Zaburzenia endokrynologiczne	7	2	9
Zaburzenia oka	34	60	94
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	91	103	194
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	215	302	517
Zaburzenia wątroby	7	13	20

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia układu immunologicznego	7	11	18
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	22	69	91
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	69	126	195
Nieprawidłowe wyniki badań	148	297	445
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	82	65	147
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	76	111	187
Choroby nowotworowe	30	36	66
Zaburzenia układu nerwowego	133	216	349
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	7	2	9
Problemy związane z produktem	7	3	10
Zaburzenia psychiczne	62	73	135
Zaburzenia nerek i układu moczowego	64	57	121
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	11	13	24
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	50	83	133
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	91	73	164
Sytuacje społeczne	2	3	5
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	6	5	11
Zaburzenia naczyniowe	142	236	378
Łącznie	646	792	1 438

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 29.10.2019 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa preparatów zawierających trzy substancje czynne: amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (FDA) - dostęp 29.10.2019 r.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób trzy substancje czynne: amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd odnalezione w bazie *VigiAccess*[™] (WHO-UMC 2019) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 29.10.2019 r.

Tab. 60. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących trzy substancje czynne: amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	7
Zaburzenia serca	137
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	5
Zaburzenia ucha i błędnika	44
Zaburzenia endokrynologiczne	7
Zaburzenia oka	77
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	167
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	491
Zaburzenia wątroby	14
Zaburzenia układu immunologicznego	19
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	67
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	144
Nieprawidłowe wyniki badań	297
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	116
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	170
Choroby nowotworowe	59
Zaburzenia układu nerwowego	310
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	6
Problemy związane z produktem	15
Zaburzenia psychiczne	90
Zaburzenia nerek i układu moczowego	96
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	20
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	116
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	183
Sytuacje społeczne	6
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	6
Zaburzenia naczyniowe	243
Łącznie	2 912

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 29.10.2019 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu Valtricom® (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną (AML), walsartanem (VAL) i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną, w porównaniu z terapią trójlekową prowadzoną jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina, walsartan, hydrochlorotiazyd) w postaci jednej tabletki w porównaniu z wybranym komparatorem.

W ramach wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano tylko jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne (badanie Calhoun 2009: 4 publikacje pełnotekstowe + 6 abstraktów) dotyczące terapii potrójnej amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem.

Badanie Calhoun 2009 to randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie terapii potrójnej (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) za pomocą trzech oddzielnych preparatów zawierających rozpatrywane substancje czynne z terapiami podwójnymi (amlodypina + walsartan, amlodypina + hydrochlorotiazyd lub walsartan + hydrochlorotiazyd) za pomocą preparatów zawierających odpowiednie substancje czynnych w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 145 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg).

W badaniu Calhoun 2009 analizowano terapię potrójną za pomocą trzech substancji czynnych w następujących dawkach: amlodypina - 10 mg, walsartan - 160 mg i hydrochlorotiazyd - 25 mg. Przed rozpoczęciem przyjmowania powyższych dawek chorzy w ramieniu AML+VAL+HCTZ podczas okresu zwiększania dawki otrzymywali odpowiednio 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu przez tydzień, a przez kolejny tydzień również 5 mg amlodypiny. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki z dwóch okresów obserwacji (inne dawki terapii potrójnej oraz terapii podwójnych), przy czym wyniki dla terapii potrójnej w 3. tygodniu badania mogą być obarczone błędem ze względu na stosowanie przez pierwszy tydzień terapii potrójnej (VAL+HCTZ), a dopiero później terapii potrójnej (AML+VAL+HCTZ). W badaniu nie uwzględniono innych (pozostałych dwóch, wnioskowanych) połączeń (w innych dawkach) analizowanych substancji czynnych, co stanowi ograniczenie przeprowadzonej analizy.

Badanie zakwalifikowane do przeglądu systematycznego charakteryzowało się wysoką jakością. Badanie zostało ocenione na 5 pkt. w skali Jadad, otrzymane za randomizację chorych w badaniu i jej opis, przeprowadzenie badania metodą podwójnie zaślepionej próby i opis sposobu przeprowadzenia zaślepienia, a także za opis chorych, którzy nie ukończyli badania (wszystkie analizowane domeny skali Jadad). Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania Calhoun 2009 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen. Jedynie w domenie „zaślepienie oceny efektów” ryzyko błędu

systematycznego jest nieznane, ze względu na brak informacji w badaniu, pozwalających ocenić ryzyko błędu systematycznego w tej domenie.

Badanie Calhoun 2009 miało charakter międzynarodowy (15 krajów) i dotyczyło dużej liczebności populacji (N=2 271 - całkowita populacja chorych w badaniu Calhoun 2009). Proces randomizacji w badaniu był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

W badaniu włączonym do niniejszej analizy oceniano następujące punkty końcowe: średnia zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi (pomiar ciśnienia na wizytach w trakcie badania), odsetek chorych ze zmianą ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mm Hg, odsetek chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi (<140/90 mm Hg), zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego mierzonego podczas ambulatoryjnego 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi. Nie oceniano jednak jakości życia.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*), określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, u których zmierzono ciśnienie skurczowe i rozkurczowe na początku badania i co najmniej raz w trakcie trwania badania (N=2 236 - liczebność populacji, w której przeprowadzono ocenę skuteczności). Ocenę skuteczności w zakresie zmiany ciśnienia skurczowego i rozkurczowego mierzonego podczas ambulatoryjnego 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi przeprowadzono u 283 chorych, co stanowi jedynie 12,5% całkowitej populacji chorych randomizowanych w badaniu. W publikacji (Lacourciere 2011) nie podano wyjaśnienia dotyczącego liczby chorych poddanych ocenie w ramach ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia krwi.

Wyniki skuteczności w 3. tygodniu badania (niższe dawki analizowanych substancji czynnych) przedstawiono w postaci średniej zmiany ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi w każdym z analizowanych ramion, bez odpowiednich wartości błędu/odchylenia standardowego. Podano również wartości p dla różnic pomiędzy ramionami. W celu obliczenia różnicy średnich (MD) wykorzystano powyższe wartości przy założeniu rozkładu normalnego. W związku z tym, wyznaczone wartości MD mogą być nieznacznie obciążone błędem.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w podwójnie zaślepionej części badania (N=2 268 - liczebność populacji oceny bezpieczeństwa).

Dodatkowym ograniczeniem analizy jest brak opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina, walsartan, hydrochlorotiazyd) w postaci jednej tabletki w porównaniu z wybranym komparatorem. W ramach wyszukiwania badań wtórnych zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii skojarzonych - dwulekowych i trójlekowych, w tym terapii potrójnej amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem. W opracowaniu wtórnym Kizilirmak 2013 uwzględniono badanie kliniczne włączone do niniejszego przeglądu systematycznego (badanie Calhoun 2009).

Mając na uwadze ugruntowaną pozycję analizowanych leków w terapii nadciśnienia tętniczego, również w terapii potrójnej, nie należy się spodziewać przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych w analizowanym problemie decyzyjnym. Tym bardziej, że zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Valtricom), właściwości

farmakokinetyczne preparatu Valtricom® zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd, szybkość i intensywność wchłaniania substancji czynnych z produktu złożonego są takie same jak w przypadku podania w postaci pojedynczych substancji.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu Valtricom® (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną (AML), walsartanem (VAL) i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną. Jako komparator w niniejszej analizie przyjęto terapię trójlekową prowadzoną jednocześnie preparatami prostymi zawierającymi amlodypinę i preparatami złożonymi walsartan i hydrochlorotiazyd.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Jakość badań oceniano za pomocą skali Jadad oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących stosowanie preparatu zawierającego trzy substancje czynne (amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd) w postaci jednej tabletki w analizowanej populacji chorych w porównaniu z wybranym komparatorem, tj. terapią potrójną prowadzoną jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd (lub kombinację połączeń tych leków typu 2+1).

Do dnia 17 października nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie preparatu zawierającego AML+VAL+HCTZ oraz wybranego komparatora, co stanowi zidentyfikowane ograniczenie niniejszej analizy. W związku z brakiem odpowiednich badań rozszerzono kryteria włączenia dla randomizowanych badań klinicznych do badań oceniających stosowanie terapii potrójnej - leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem.

Zidentyfikowano wówczas jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii potrójnej prowadzonej jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd w porównaniu do terapii podwójnych (amlodypina + hydrochlorotiazyd, walsartan + hydrochlorotiazyd lub amlodypina + walsartan) prowadzonych jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi odpowiednie substancje czynne.

Ostatecznie do analizy włączono badanie Calhoun 2009 - międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną oceniające stosowanie terapii potrójnej w porównaniu do terapii podwójnej w populacji chorych z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe krwi ≥ 145 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe krwi ≥ 100 mm Hg).

Badanie Calhoun 2009 włączone do przeglądu systematycznego charakteryzowało się wysoką jakością w skali Jadad (5 pkt.) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane w zakresie większości domen oraz nieznanym ryzykiem w domenie: „zaślepienie oceny efektów”.

W badaniu pacjentów randomizowano do jednego z czterech ramion: AML+VAL+HCTZ 10/320/25 mg, AML+HCTZ 10/25 mg, AML+VAL 10/320 mg oraz VAL+HCTZ 320/25 mg. Okres obserwacji (od momentu randomizacji wynosił 8 tygodni, z czego pierwsze 2 tygodnie

obejmowały okres, w którym chorzy przyjmowali mniejsze dawki substancji czynnych. Chorzy w grupie AML/HCT przez pierwsze 2 tygodnie przyjmowali 5 mg amlodypiny i 12,5 mg hydrochlorotiazydu, w grupie VAL/HCTZ - 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu, w grupie AML/VAL - 5 mg amlodypiny i 160 mg walsartanu, natomiast chorzy w grupie AML/VAL/HCTZ przez pierwszy tydzień przyjmowali 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu, a przez kolejny tydzień - 5 mg amlodypiny, 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

W ocenie skuteczności uwzględniono wyniki dla populacji całkowitej badania Calhoun 2009 z całego okresu obserwacji (dla dawki AML+VAL+HCTZ 10/320/25 mg oraz odpowiednich dawek terapii podwójnych) oraz po 2 tygodniach leczenia (dla dawki AML+VAL+HCTZ 5/160/12,5 mg oraz odpowiednich dawek terapii podwójnych).

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność terapii potrójnej: amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd w porównaniu z wszystkimi analizowanymi terapiami podwójnymi: amlodypina + walsartan, amlodypina + hydrochlorotiazyd, walsartan + hydrochlorotiazyd w zakresie zmiany zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego krwi. W przypadku stosowania terapii potrójnej również większy odsetek chorych osiąga prawidłowe ciśnienie krwi (<140/90 mm Hg).

W badaniu Calhoun 2009 u chorych w ramieniu AML+VAL+HCTZ średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi w 3. tygodniu badania (dawka 5/160/12,5 mg) wyniosła -29,6 mm Hg, a w 9. tygodniu badania (dawka 10/320/25 mg) -39,7 mm Hg, natomiast średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi wyniosła -18,1 i -24,7 mm Hg odpowiednio w 3. i 9. tygodniu leczenia.

W publikacji Sison 2018 (Sison 2018, patrz rozdz. 14.7), w której przedstawiono łączne wyniki randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trials*; w tym badania Calhoun 2009 i randomizowanego badanie bez grupy kontrolnej - dwie dawki AML+VAL+HCTZ) oraz badań efektywności praktycznej (RWE, ang. *real-world evidence*), średnia zmiana ciśnienia u chorych stosujących terapię potrójną AML+VAL+HCTZ w dawce 10/160/25 mg wynosiła -31,2 mm Hg (RCT) i -25,2 mm Hg (RWE), a w dawce 10/30/25 mg -32,3 mm Hg (RCT) i -27,3 mm Hg (RWE).

Na podstawie publikacji Cook 1995, dane z przeglądów badań obserwacyjnych i randomizowanych badań klinicznych wskazują, że zmiana ciśnienia tętniczego rozkurczowego o 2 mm Hg powoduje 6% spadek ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca oraz 15% spadek ryzyka wystąpienia udaru mózgu i przemijającego ataku niedokrwiennego (Cook 1995). Wyniki przeglądu systematycznego (z metaanalizą), przeprowadzonego w 2016 r. w oparciu o randomizowane badania kliniczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego, wskazują na względną redukcję ryzyka proporcjonalną do obniżenia ciśnienia krwi. Zmiana ciśnienia skurczowego krwi o 10 mm Hg znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia poważnej choroby sercowo-naczyniowej, choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu oraz niewydolności serca, a także znacznego zmniejszenia śmiertelności (z jakiegokolwiek przyczyn; Ettehad 2016).

Biorąc pod uwagę powyższe dane oraz wyniki badania Calhoun 2009 i wyniki przedstawione w publikacji Sison 2018, można stwierdzić, że terapia potrójna prowadzona oddzielnymi preparatami zawierającymi AML, VAL, HCTZ nie tylko zmniejsza ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym, ale pośrednio zmniejsza również ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego AML+VAL+HCTZ był porównywalny do profilu obserwowanego we wszystkich grupach chorych stosujących terapię podwójną (AML+HCTZ, AML+VAL, VAL+HCTZ). W badaniu Calhoun 2009 wykazano porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poszczególnych zdarzeń niepożądanych (z kilkoma wyjątkami) oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia. Zdarzenia niepożądane w grupie AML+VAL+HCTZ raportowano z częstością równą około 45%, a zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia z częstością $\leq 1\%$.

Dodatkowo, do dnia 29 października 2019 r. na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina, walsartan i hydrochlorotiazyd).

Zdaniem Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wykazanie biorównoważności nowego produktu z istniejącym (np. jeden preparat zawierający kilka substancji, a podawanie kilku leków oddzielnie) może być wystarczające do udowodnienia porównywalnej skuteczności, w szczególności jeśli udowodniono skuteczność kliniczną w przypadku jednoczesnego podawania leków (FDA 1998).

Według właściwości farmakokinetycznych preparatu Valtricom®, zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd, opisanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, szybkość i intensywność wchłaniania substancji czynnych z produktu złożonego są takie same jak w przypadku podania w postaci pojedynczych substancji (ChPL Valtricom).

W związku z powyższym, można ostrożnie wnioskować o porównywalnej skuteczności leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym w przypadku stosowania terapii potrójnej preparatem złożonym z trzech substancji oraz leczenia skojarzonego prowadzonego jednocześnie oddzielnymi preparatami.

W ramach wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono dwa badania dotyczące efektywności praktycznej preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu) w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wyniki zarówno badania EXCITE, jak i SIMPLIFY potwierdzają skuteczność terapii potrójnej trzema substancjami czynnymi (AML+VAL+HCTZ) w postaci jednej tabletki w zakresie zmiany ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego krwi. Prawidłowe ciśnienie krwi ($<140/90$ mm Hg) obserwowano u około 44-55% chorych, a u ponad połowy chorych prawidłowe ciśnienie krwi lub zmianę ciśnienia o co najmniej 20 mm Hg.

Wyniki badania obserwacyjnego (badanie EXCITE, wyszczególnienie wyników dla poszczególnych dawek), w którym oceniano stosowanie terapii potrójnej w postaci jednej tabletki, są spójne z wynikami randomizowanego badania klinicznego oceniającego stosowanie terapii potrójnej oddzielnymi preparatami (w szczególności dla wyższych dawek analizowanych substancji czynnych).

Tab. 61. Porównanie wyników obserwacyjnego badania EXCITE i randomizowanego badania Calhoun 2009.

Punkt końcowy	Badanie EXCITE	Badanie Calhoun 2009
AML+VAL+HCTZ 5/160/12,5 mg		
Zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP), mm Hg	-35,2	-29,6

Zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP), mm Hg	-17,4	-18,1
AML+VAL+HCTZ 10/320/25 mg		
Zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP), mm Hg	-42,0	-39,7
Zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP), mm Hg	-25,5	-24,7

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych nie odnaleziono publikacji oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd; jedna tabletką) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Również na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu. W związku z tym, rozszerzono kryteria włączenia opracowań wtórnych na publikacje dotyczące leczenia chorych terapią potrójną za pomocą preparatów zawierających amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd.

Ostatecznie do analizy włączono 1 przegląd systematyczny (Kizilirmak 2013: 1 publikacja pełnotekstowa + 1 abstrakt), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii skojarzonych (trój- i dwulekowych).

W przeglądzie systematycznym Kizilirmak 2013 wykazano większą skuteczność terapii trójlekowych stanowiących połączenie antagonisty receptora angiotensyny II (walsartan lub omelsartan), amlodypiny i hydrochlorotiazylu w dowolnych dawkach w porównaniu do terapii podwójnych w zakresie zmiany ciśnienie krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Badania wskazują na skuteczność tradycyjnej terapii przecinadciśnieniowej, tj. monoterapii (jeden lek - jedna substancja czynna) tylko w 50% przypadków, a większość chorych wymaga podania co najmniej dwóch leków (substancji czynnych) w celu osiągnięcia zamierzonego obniżenia ciśnienia krwi (Chrysant 2008), co wiąże się z przyjmowaniem większej ilości leków dziennie. Terapia potrójna amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylu w przypadku stosowaniu oddzielnych preparatów wymaga przyjmowania więcej niż jednej tabletki (kapsułki) dziennie. Wyniki badania SIMPLIFY (publikacja Hagendorff 2013) wskazują, że przyjmowanie kilku tabletek jest obciążaniem dla chorych oraz wpływa na to jak się czują, przy czym efekt jest bardziej wyraźny u chorych przyjmujących większą ilość tabletek.

Zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego dodatkowe dowody naukowe (publikacje Machnicki 2015 i Xie 2014) miały na celu wskazanie korzyści związanych z przestrzeganiem zaleceń lekarskich oraz wytrwałością w leczeniu w przypadku stosowania jednej lub więcej tabletek. Wyniki badań Machnicki 2015 i Xie 2014 wskazują, na gorsze przestrzeganie zaleceń lekarskich i ciągłość leczenia w przypadku stosowania większej ilości tabletek w porównaniu do przyjmowania jednej tabletki (zawierającej odpowiednie substancje czynne).

Podsumowując, zastąpienie stosowania terapii potrójnej prowadzonej oddzielnymi preparatami zawierającymi amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazylu, terapią prowadzoną za pomocą jednego preparatu zawierającego trzy substancje czynne (AML+VAL+HCTZ) w postaci jednej tabletki związane jest z porównywalną skutecznością w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a jednocześnie mniejszym obciążeniem spowodowanym

przyjmowaniem kilku tabletek (kapsułek), a w konsekwencji lepszym przestrzeganiem zaleceń lekarskich i ciągłością leczenia.

Preparat złożony z trzech substancji czynnych: amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu w postaci jednej tabletki zalecany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego m. in. w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT 2019) i rekomendowany przez *Haute Autorité de Santé* (HAS 2012) i *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS 2010).

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) u dorosłych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. terapią prowadzoną jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z wybranym komparatorem. W związku z tym, rozszerzono kryteria włączenia dowodów naukowych.

Do dnia 17 października 2019 r. dla analizowanej terapii potrójnej (AML+VAL+HCTZ) zidentyfikowano tylko 1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne (4 publikacje pełnotekstowe + 6 abstraktów) bezpośrednio porównujące:

- terapię potrójną (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) za pomocą trzech oddzielnych preparatów zawierających rozpatrywane substancje czynne vs terapię podwójną (amlodypina + walsartan, amlodypina + hydrochlorotiazyd lub walsartan + hydrochlorotiazyd) za pomocą preparatów zawierających odpowiednie substancje czynne w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 145 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg).

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (badanie Calhoun 2009: 4 publikacje + 6 abstraktów).

Badanie składało z 2-tygodniowego okresu zwiększania dawki i kolejnych 6 tygodni po osiągnięciu docelowych dawek analizowanych substancji czynnych.

W 3. tygodniu badania (od początku badania do 3. tygodnia badania) analizowano wyniki **dla dawek niższych (n):**

- **AML+VAL+HCTZ 5/160/12,5 mg,**
- AML+VAL 5/160 mg,
- VAL+HCTZ 160/12,5 mg,
- AML+HCTZ 5/12,5 mg,

natomiast w **9. tygodniu badania** (od początku badania do 9. tygodnia badania) wyniki **dla dawek wyższych (w):**

- **AML+VAL+HCTZ 10/320/25 mg,**
- AML+VAL 10/320 mg,
- VAL+HCTZ 320/25 mg,
- AML+HCTZ 10/25 mg.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa **terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ** w porównaniu z **terapią podwójną VAL+HCTZ**, na podstawie badania Calhoun 2009 wykazała:

- **w analizie skuteczności:**

- istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi w 3. tygodniu badania (MD=-5,00 [95%CI: -7,51; -2,49], $p<0,0001$) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-7,60 [95%CI: -9,27; -5,93], $p<0,00001$);
- istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej VAL+HCTZ w 3. tygodniu badania (MD=-2,80 [95%CI: -4,21; -1,39], $p<0,0001$) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-5,10 [95%CI: -6,16; -4,04], $p<0,00001$);
- istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do VAL+HCTZ zarówno w 3. tygodniu badania (OR=1,72 [95%CI: 1,33; 2,23], $p<0,0001$; RD=0,12 [95%CI: 0,06; 0,17], $p<0,0001$; $NNT_{2\text{ tyg.}}=9$ [95%CI: 6; 17]), jak i w 9. tygodniu badania (OR=2,04 [95%CI: 1,48; 2,80], $p<0,0001$; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14], $p<0,00001$; $NNT_{8\text{ tyg.}}=10$ [95%CI: 6; 8]);
- istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi w 9. tygodniu badania na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do VAL+HCTZ (OR=2,59 [95%CI: 2,03; 3,31], $p<0,00001$; RD=0,22 [95%CI: 0,17; 0,28], $p<0,00001$; $NNT_{8\text{ tyg.}}=5$ [95%CI: 4; 6]);
- istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi podczas którejkolwiek z wizyt na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do VAL+HCTZ (OR=2,49 [95%CI: 1,86; 3,34], $p<0,00001$; RD=0,15 [95%CI: 0,11; 0,20], $p<0,00001$; $NNT_{8\text{ tyg.}}=7$ [95%CI: 5; 10]);
- istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem skurczowym krwi lub zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do VAL+HCTZ (OR=2,64 [95%CI: 1,83; 3,81], $p<0,00001$; RD=0,11 [95%CI: 0,07; 0,15], $p<0,00001$; $NNT_{8\text{ tyg.}}=10$ [95%CI: 7; 15]);
- istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-6,40 [95%CI: -9,54; -3,26], $p<0,0001$);
- istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-4,20 [95%CI: -6,26; -2,14], $p<0,0001$);

- **w analizie bezpieczeństwa:**

- o porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w obu grupach badania (OR=1,00 [95%CI: 0,79; 1,26], p=ns; RD=-0,001 [-0,06; 0,06], p=ns);
- o porównywalną częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania Calhoun 2009 z wyjątkiem: obrzęku obwodowego - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL+HCTZ (0,9% vs 4,5%, OR=5,18 [95%CI: 1,98; 13,59], p=0,0008; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,05], p=0,0002; NNT_{8 tyg.}=25 [20; 50]);
- o brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie AML+VAL+HCTZ i VAL+HCTZ (zawroty głowy: OR=0,96 [95%CI: 0,31; 2,99], p=ns; RD=-0,0004 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; niedociśnienie: OR=0,64 [95%CI: 0,18; 2,27], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; obrzęk obwodowy: OR=2,89 [95%CI: 0,12; 71,07], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,003; 0,01], p=ns).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa **terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ** w porównaniu z **terapią podwójną AML+VAL**, na podstawie badania Calhoun 2009 wykazała:

- **w analizie skuteczności:**

- o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej AML+VAL w 3. tygodniu badania (MD=-3,30 [-4,96; -1,64], p<0,0001) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-6,20 [95%CI: -7,87; -4,53], p<0,00001);
- o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej AML+VAL w 3. tygodniu badania (MD=-1,50 [95%CI: -2,64; -0,36], p<0,01) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-3,30 [95%CI: -4,36; -2,24], p<0,00001);
- o istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL zarówno w 3. tygodniu badania (OR=1,54 [95%CI: 1,19; 2,00], p=0,001; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,14], p=0,001; NNT_{8 tyg.}=12 [95%CI: 8; 25]), jak i w 9. tygodniu badania (OR=1,59 [95%CI: 1,15; 2,21], p=0,005; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10], p=0,05; NNT_{8 tyg.}=17 [95%CI: 10; 50]);
- o istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi w 9. tygodniu badania na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL (OR=2,05 [95%CI: 1,60; 2,62], p<0,00001; RD=0,17 [95%CI: 0,11; 0,22], p<0,00001; NNT_{8 tyg.}=6 [95%CI: 5; 10]);
- o istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi podczas którejkolwiek z wizyt na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL (OR=2,18 [95%CI: 1,62; 2,93], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,08; 0,17], p<0,00001; NNT_{8 tyg.}=8 [95%CI: 6; 13]);

- o istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem skurczowym krwi lub zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL (OR=1,87 [95%CI: 1,27; 2,73], $p=0,001$; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10], $p=0,001$; NNT₉ =17 [95%CI: 10; 50]);
- o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej AML+VAL w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-6,20 [95%CI: -9,24; -3,16], $p<0,0001$);
- o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej AML+VAL w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-4,80 [95%CI: -7,15; -2,45], $p<0,0001$);
- **w analizie bezpieczeństwa:**
 - o porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w obu grupach badania (OR=1,01 [95%CI: 0,80; 1,28], $p=ns$; RD=-0,003 [-0,05; 0,06], $p=ns$);
 - o porównywalną częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania Calhoun 2009 z wyjątkiem:
 - zawrotów głowy - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+VAL w porównaniu do AML+VAL+HCTZ (OR=3,56 [95%CI: 1,90; 6,68], $p<0,0001$; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,08], $p<0,0001$; NNH₉ =20 [95%CI: 12; 33]);
 - obrzęku obwodowego - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+VAL (OR=0,50 [95%CI: 0,31; 0,83], $p=0,006$; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; 0,01], $p=0,006$; NNH₉ =20 [95%CI: 12; 33]);
 - o brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie AML+VAL+HCTZ i AML+VAL (zawroty głowy: OR=2,94 [95%CI: 0,59; 14,60], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,003; 0,02], $p=ns$; niedociśnienie: OR=8,81 [95%CI: 0,47; 164,07], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,001; 0,01], $p=ns$; obrzęk obwodowy: OR=0,49 [95%CI: 0,04; 5,37], $p=ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,004], $p=ns$).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa **terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ** w porównaniu z **terapią podwójną AML+HCTZ**, na podstawie badania Calhoun 2009 wykazała:

- **w analizie skuteczności:**
 - o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej AML+HCTZ w 3. tygodniu badania (MD=-6,00 [95%CI: -9,02;

-2,98], $p < 0,0001$) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-8,20 [95%CI: -9,87; -6,53], $p < 0,00001$);

- o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi w porównaniu do terapii dwulekowej AML+HCTZ w 3. tygodniu badania (MD=-3,50 [95%CI: -5,26; -1,74], $p < 0,0001$) oraz w 9. tygodniu badania (MD=-5,30 [95%CI: -6,36; -4,24], $p < 0,00001$);
- o istotnie statystycznie większy odsetek chorych ze zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ zarówno w 3. tygodniu badania (OR=2,01 [95%CI: 1,55; 2,60], $p < 0,00001$; NNT_{8 tyg.}=7 [95%CI: 5; 10]), jak i w 9. tygodniu badania (OR=2,25 [95%CI: 1,64; 3,08], $p < 0,00001$; RD=0,12 [95%CI: 0,07; 0,16], $p < 0,00001$; NNT_{8 tyg.}=9 [95%CI: 7; 15]);
- o istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi w 9. tygodniu badania na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ (OR=2,98 [95%CI: 2,33; 3,82], $p < 0,00001$; RD=0,26 [95%CI: 0,20; 0,32], $p < 0,00001$; NNT_{8 tyg.}=4 [95%CI: 4; 5]);
- o istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem krwi podczas którejkolwiek z wizyt na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ (OR=3,21 [95%CI: 2,40; 4,28], $p < 0,00001$; RD=0,21 [95%CI: 0,16; 0,26], $p < 0,00001$; NNT_{8 tyg.}=5 [95%CI: 4; 7]);
- o istotną statystycznie różnicę w odsetku chorych z prawidłowym ciśnieniem skurczowym krwi lub zmianą ciśnienia skurczowego krwi o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania na korzyść AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ (OR=2,76 [95%CI: 1,92; 3,98], $p < 0,00001$; RD=0,12 [95%CI: 0,08; 0,16], $p < 0,00001$; NNT_{8 tyg.}=9 [95%CI: 4; 13]);
- o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej AML+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-11,50 [95%CI: -17,13; -5,87], $p < 0,0001$);
- o istotnie statystycznie większą skuteczność terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ w porównaniu do terapii dwulekowej AML+HCTZ w zakresie średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego krwi (mierzonego podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi) od początku trwania badania do 9. tygodnia badania (MD=-8,00 [95%CI: -11,92; -4,08], $p < 0,0001$);

- **w analizie bezpieczeństwa:**

- o porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w obu grupach badania (OR=0,88 [95%CI: 0,70; 1,11], $p=ns$; RD=-0,03 [-0,09; 0,03], $p=ns$);
- o porównywalną częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania Calhoun 2009 z wyjątkiem:

- zawrotów głowy - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+HCTZ w porównaniu do AML+VAL+HCTZ (OR=2,05 [95%CI: 1,22; 3,47], p=0,007; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,07], p=0,006; NNH_{tyg.}=25 [95%CI: 14; 100]);
- obrzęku obwodowego - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do AML+HCTZ (OR=0,48 [95%CI: 0,29; 0,78], p=0,003; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; 0,02], p=0,003; NNH_{tyg.}=na);
- dyspepsji (niestrawności) - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie AML+HCTZ w porównaniu do AML+VAL+HCTZ (OR=6,39 [95%CI: 1,43; 28,43], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], p=0,005; NNH_{tyg.}=50 [95%CI: 33; 100]);
- o brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie AML+VAL+HCTZ i AML+HCTZ (zawroty głowy: OR=5,83 [95%CI: 0,70; 48,61], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,0004; 0,02], p=ns; niedociśnienie: OR=8,74 [95%CI: 0,47; 162,62], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,001; 0,01], p=ns; obrzęk obwodowy: OR=0,19 [95%CI: 0,02; 1,64], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,001], p=ns).

13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu Valtricom® (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną (AML), walsartanem (VAL) i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną, w porównaniu z terapią trójlekową prowadzoną jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z wybranym komparatorem. W związku z tym rozszerzono kryteria włączenia dowodów naukowych.

Do dnia 17 października 2019 r. dla analizowanej terapii potrójnej (AML+VAL+HCTZ) zidentyfikowano tylko 1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne (4 publikacje pełnotekstowe + 6 abstraktów) bezpośrednio porównujące:

- terapię potrójną (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) za pomocą trzech oddzielnych preparatów zawierających rozpatrywane substancje czynne vs terapię podwójną (amlodypina + walsartan, amlodypina + hydrochlorotiazyd lub walsartan + hydrochlorotiazyd) za pomocą preparatów zawierających odpowiednie substancje czynnych w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 145 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - badanie Calhoun 2009.

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność terapii potrójnej: amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd w porównaniu z wszystkimi analizowanymi terapiami podwójnymi: amlodypina + walsartan, amlodypina + hydrochlorotiazyd, walsartan + hydrochlorotiazyd w zakresie zmiany zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego krwi. W przypadku stosowania terapii potrójnej większy odsetek chorych osiąga prawidłowe ciśnienie krwi ($< 140/90$ mm Hg).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, terapia potrójna za pomocą trzech preparatów zawierających odpowiednio amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd może być uznana za terapię o większej skuteczności niż terapie podwójne za pomocą dwóch preparatów zawierających analizowane substancje czynne oraz porównywalnym ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem zarówno terapii potrójnej i podwójnej.

Zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Valtricom), właściwości farmakokinetycznych preparatu Valtricom® zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd szybkość i intensywność wchłaniania substancji czynnych z produktu złożonego są takie same jak w przypadku podania w postaci pojedynczych substancji. W związku z tym można ostrożnie wnioskować o porównywalnej skuteczności terapii potrójnej preparatem złożonym z trzech substancji oraz leczenia skojarzonego prowadzonego

jednocześnie oddzielnymi preparatami. Potwierdzają to dane z badań obserwacyjnych, w których raportowane średnie zmiany ciśnienia tętniczego były zbliżone do tych obserwowanych w badaniu Calhoun 2009.

Badania dotyczące efektywności praktycznej wskazują na skuteczność preparatu zawierającego trzy substancje czynne (amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd; jedna tabletką) w zakresie zmiany ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym przy korzyściach związanych z ograniczeniem liczby przyjmowanych tabletek (redukcja tzw. „pill burden”).

Mając na uwadze ugruntowaną pozycję analizowanych leków w terapii nadciśnienia tętniczego, również w terapii potrójnej, nie należy się spodziewać przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych w analizowanym problemie decyzyjnym.

Wprowadzenie finansowania preparatu zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd zapewni dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności w populacji chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, zalecanej m. in. w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT 2019).

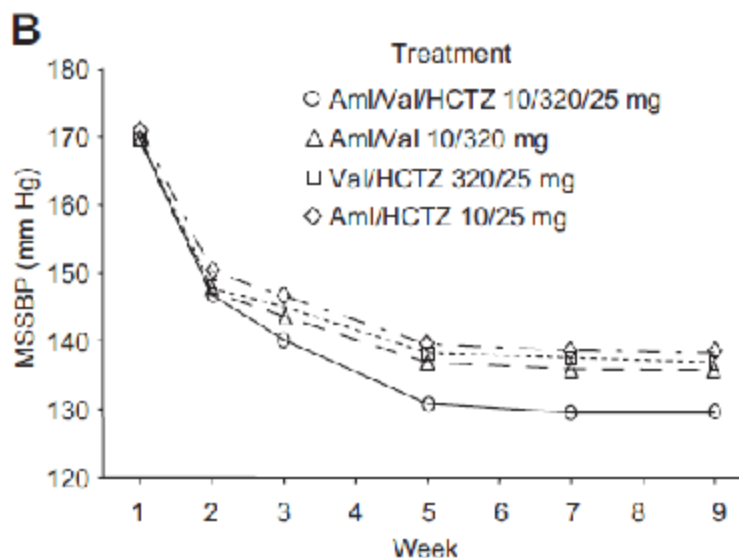
14 Aneks

14.1 Analiza skuteczności

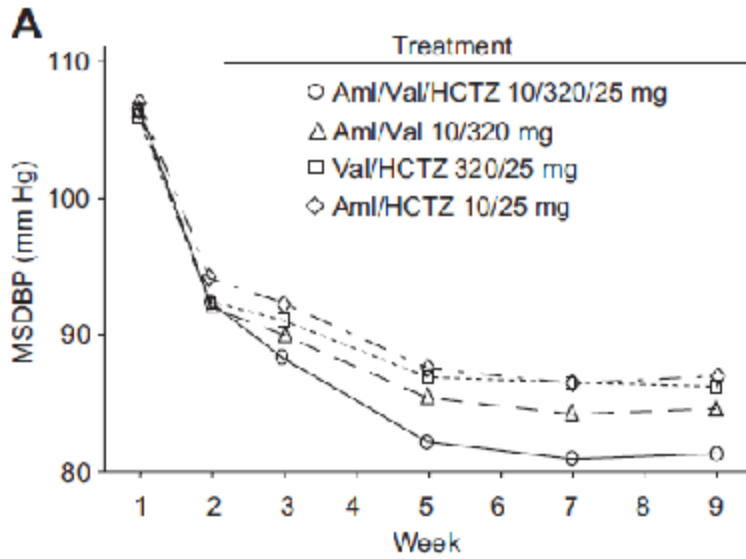
Na poniższych wykresach (Rys. 72 i Rys. 73) przedstawiono zmianę średniego ciśnienia skurczowego (MSSBP) i rozkurczowego (MSDBP) krwi u chorych w trakcie trwania badania w zależności od ramienia badania Calhoun 2009.

We wszystkich ramionach badania Calhoun 2009 obserwowano zmiany ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. Wyniki skuteczności w zakresie średniej zmiany ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi odpowiednio w 5., 7. i 9. tygodniu trwania badania wykazały istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) większą średnią zmianę (obniżenie) ciśnienia (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w grupie AML+VAL+HCTZ w porównaniu do wszystkich analizowanych terapii podwójnych (VAL+HCTZ, AML+VAL, AML+HCTZ).

Rys. 72. Zmiana średniego ciśnienia skurczowego krwi w trakcie trwania badania w zależności od ramienia.

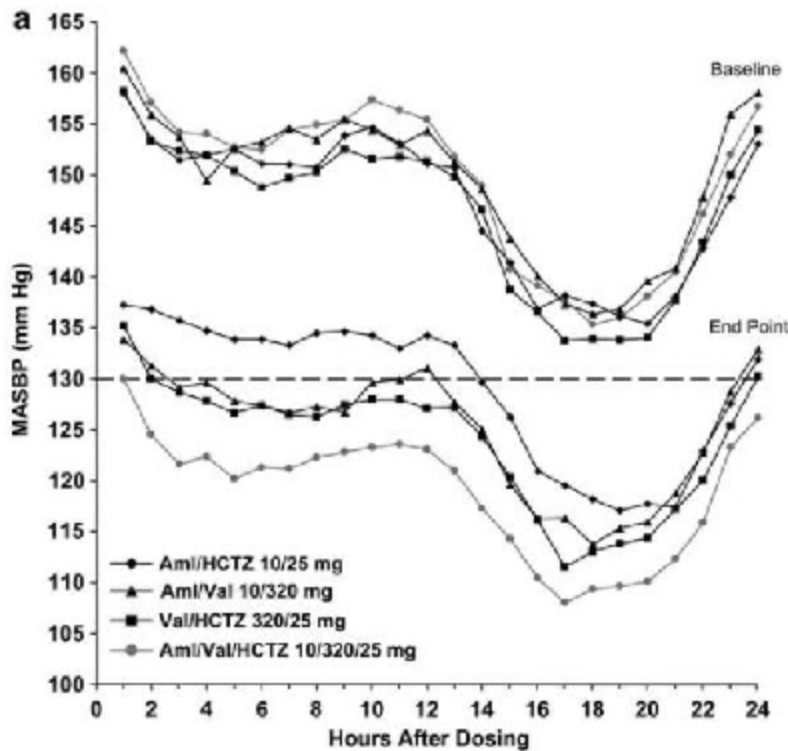


Rys. 73. Zmiana średniego ciśnienia rozkurczowego krwi w trakcie trwania badania w zależności od ramienia.

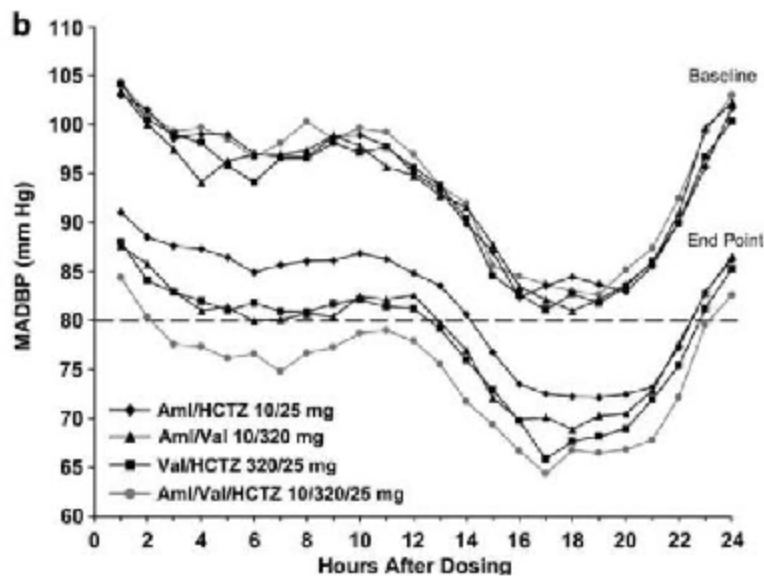


Na poniższych wykresach (Rys. 74i Rys. 75) przedstawiono zmianę średniego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi podczas ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi na początku badania i na końcu badania.

Rys. 74. Zmiana średniego ciśnieni skurczowego krwi w czasie ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi.



Rys. 75. Zmiana średniego ciśnienia rozkurczowego krwi w czasie ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi.



14.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 62. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
	Suma (max 5)		

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

14.3 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- 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 - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne 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 - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 63. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategię wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

Ocena jakości badań wtórnych

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji, oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających, oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz

osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błęd publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błęd publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błęd publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 08.10.2019 r.]

14.5 Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

14.5.1 Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) ✱
 - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*)¹ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
 - c. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
 - a. seria kolejnych przypadków / reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków ✱
 - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania / nie określona
 3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
 - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej ✱
 - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
 - c. brak opisu
 4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
 - a. brak choroby w wywiadzie ✱
 - b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ✱
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ✱ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ✱
 - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy ✱
 - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
 - d. spontaniczne raportowanie / tylko dokumentacja medyczna
 - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
 - a. tak ✱
 - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

¹ Łączenie danych z awartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

- a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach ✱
- b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

14.5.2 Wersja dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji ✱
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji ✱
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji ✱
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ✱
 - b. ustrukturyzowany wywiad ✱
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - a. tak ✱
 - b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ✱
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ✱ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby ✱
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) ✱
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) ✱
 - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - a. tak ✱
 - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania ✱
 - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - d. nie podano

14.6 Spis badań włączonych

Tab. 64. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Calhoun 2009 Calhoun 2009a Calhoun 2009b Lacourciere 2011	<p>Publikacje pełnotekstowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Calhoun D. A., Lacourciere Y., Chiang Y. T., Glazer R. D., Triple Antihypertensive Therapy With Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide. A Randomized Clinical Trial, Hypertension, 2009, 54, 32-39. 2. Calhoun D. A., Crikelair N. A., Yen J., Glazer R. D., Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Triple Combination Therapy in Moderate/Severe Hypertension: Secondary Analyses Evaluating Efficacy and Safety, Advances in Therapy, 2009, 26, 11, 1012-1023. 3. Calhoun D. A., Lacourciere Y., Crikelair N., Jia Y., Glazer R. D., Effects of Demographics of the Antihypertensive Efficacy of Triple Therapy With Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide for Moderate to Severe Hypertension, Current Medical Research and Opinion, 2013, 29, 8,901-910. 4. Lacourciere Y., Crikelair N., Glazer R. D., Yen J., Calhoun D. A., 24-Hour ambulatory blood pressure control with triple-therapy amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension, Journal of Human Hypertension, 2011, 25, 615-622. <p>Abstrakty:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Calhoun D., Glazer R. D., Yen J., Lacourciere Y., Efficacy and tolerability of triple combination therapy with amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide compared to dual combination therapy in moderate to severe hypertensive patients, The Journal of Clinical Hypertension, 2009, 11, 4, A123. 2. Calhoun D., Glazer R., Yen J., Lacourciere Y., Effect of age, gender, race and ethnicity on efficacy of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in patients with moderate to severe hypertension, The Journal of Clinical Hypertension, 2009, 11, 4, A123. 3. Calhoun D. A., Lacourciere Y., Crikelair N. A., Yen J., Glazer R. D., Antihypertensive efficacy of amlodipine/valsartan/

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>hydrochlorothiazide triple combination in patients with obesity: a subgroup analysis, Journal of hypertension, 2010, 28, e575.</p> <p>4. Calhoun D. A., Lacourciere Y., Crikelair N. A., Yen J., Glazer R., Antihypertensive efficacy of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination in patients with obesity: a subgroup analysis, The Journal of Clinical Hypertension, 2010, 12, s1, A140-A141.</p> <p>5. Lacourciere Y., Glazer R., Crikelair N., Yen J., Calhoun D., Effect of baseline systolic blood pressure on response to triple combination amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in patients with moderate-to-severe hypertension, The Journal of Clinical Hypertension, 2009, 11, 4, A128-A129.</p> <p>6. Waeber B., Dusing R., Glazer R., Paldanius R., Stricker K., Incidence rates of oedema with triple therapy amlodipine/valsartan/HCTZ as compared to valsartan/amlodipine and valsartan/HCTZ dual combination therapy, European Heart Journal, 2018, 39, Supplement 1, 398.</p>
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	EXCITE (Assad-Khali 2015, Khan 2014, Sison 2014a, Sison 2014b)	<p>Główna publikacja:</p> <p>1. Sison J., Assaad-Khalil S. H., Najem R., Kitchlew A. R., Cho B., Ueng KC., Shete A., Knap D., Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study, Current Medical Research and Opinion, 2014, 30, 10, 1937-1945.</p> <p>Pozostałe publikacje (wyniki w subpopulacjach chorych):</p> <p>1. Assaad-Khali S. H., Najem R., Sison J., Kitchlew A. R., 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, Vascular Health and Risk Management, 2015, 11, 71-78.</p> <p>2. 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 in Pakistan, Therapeutic Advances in Cardiovascular Diseases, 2014, 8, 2, 45-55.</p> <p>3. Sison J., Francisco S. G., Real-World Effectiveness and Safety of Single-pill Combination of Amlodipine/Valsartan and Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide in Patients with Hypertension from the Philippines, Philippine Journal of Internal Medicine, 2014, 52, 4, 1-7.</p>
2	SIMPLIFY	<p>1. Hagendorff A., Kurz I., Müller A., Klebs S., Evaluation of effectiveness and safety of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination therapy in hypertensive patients: an observational study, Journal of Drug Assessment, 2014, 3, 1-9.</p> <p>2. Hagendorff A., Freytag S., Müller A., Klebs S., Pill Burden in Hypertensive Patients Treated with Single-Pill Combination Therapy - An Observational Study, Advances in Therapy, 2013, 30, 4, 406-419.</p> <p>3. Viriato D., Antunes M., Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		in the treatment of patients with essential hypertension, Value in Health, 2015, 18, A376.
Dodatkowe dowody naukowe		
1	Machnicki 2015	Machnicki G., Ong S. H., Chen W., Wei Z. J., Kahler K. H., Comparison of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single pill combination and free combination: adherence, persistence, health care utilization and costs, Current Medical Research and Opinion, 2015, 31, 12, 2287-2296.
2	Xie 2014	Xie L., Frech-Tamas F., Marrett E., Baser O., A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy, Current Medical Research and Opinion, 2014, 30, 12, 2415-2422.
Badania włączone do porównania pośredniego		
-	-	-
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Kizilirmak 2013	Publikacja Ppełnotekstowa: 1. Kizilirmak P., Berktaş M., Uresin Y., Yildiz O. B., 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, The Journal of Clinical Hypertension, 15, 3, 193-200. Abstrakt: 1. Kizilirmak P., Berktaş M., Uresin Y., Yildiz O. B., Efficacy and safety of single pill combinations of angiotensin II receptor blockers, amlodipine and hydrochlorothiazide: A meta analysis, The Journal of Clinical Hypertension, 2012, 14, Suppl 1.

14.7 Spis badań wykluczonych

Tab. 65. Spis badań wykluczonych z badań.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Allemann Y., Fraile B., Lambert M., Barbier M., Ferber P., Izzo J. L., 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, The Journal of Clinical Hypertension, 2008, 10, 3, 185-194.	Terapia dwulekowa, niektórzy chorzy przyjmowali dodatkowo hydrochlorotiazyd.
2	Deeks E. D., Amlodipine/Valsartan/hydrochlorothiazide. Fixed-dose Combination in Hypertension, American Journal of Cardiovascular Drugs, 2009, 9, 6, 411-418.	Poglądowy charakter publikacji.
3	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, Journal of the American Society of Hypertension, 2008, 2(4), 294-302.	Hydrochlorotiazyd przyjmowany dodatkowo (nie u wszystkich chorych).
4	Destro M., Crikelair N., Yen J., Glazer R., Triple combination therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide vs	Hydrochlorotiazyd przyjmowany

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	dual combination therapy with amlodipine and hydrochlorothiazide for stage 2 hypertensive patients, <i>Vascular Health and Risk Management</i> , 2010, 6, 821-827.	dodatkowo (nie u wszystkich chorych).
5	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, <i>Vascular Health and Risk Management</i> , 2011, 7, 701-708.	Hydrochlorotiazyd przyjmowany dodatkowo (nie u wszystkich chorych).
6	Flack J. M., Calhoun D. A., Satlin L., Barbier M., Hilkert R., Brunel P., Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study, <i>Journal of Human Hypertension</i> , 2009, 23, 479-489.	Hydrochlorotiazyd przyjmowany dodatkowo (nie u wszystkich chorych).
7	Oparil S., Giles T., Ofili E. O., Pitt B., Seifu Y., Hilkert R., Samuel R., Sowers J. R., Moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy, <i>Journal of Hypertension</i> , 2011, 29(1), 161-170.	Porównywanie różnego dawkowania terapii trójlekowej AML+VAL+HCTZ.
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Assaad-Khalil S. H., Nashaat N., Real-life Effectiveness and Safety of Amlodipine/Valsartan Single-pill Combination in Patients with Hypertension in Egypt: Results from the EXCITE Study, <i>Drugs-Real World Outcomes</i> , 2016, 3, 307-315.	Wyniki dla jednego ramienia badania (amlodypina + walsartan).
2	Cipu D. S., Cipu D., Bucur A., Matusz AA., Dumitrascu V., Beneficial effects of triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide on copper status in a trial of geriatric patients in southwestern Romania, <i>Archives of the Balkan Medical Union</i> , 2017, 52, 3, 306-309.	Brak ocenianych w niniejszej analizie punktów końcowych.
Opracowania wtórne		
1	Paz M. A., de-La-Sierra A., Saez M., Barcelo M. A., Rodriguez J. J., Castro S., Lagaron C., Garrido J. M., Vera P., Coll-de-Tuero G., Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination. AOTM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial according to PRISMA statement, <i>Medicine</i> , 2016, 95 (30):e4071.	W przeglądzie systematycznym nie analizowano połączenie trójlekowego amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazylu.
2	Sison J., Rios Vega R. M., Dayi H., Bader G., Brunel P., Efficacy and effectiveness of valsartan/amlodipine and valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in hypertension: randomised controlled versus observational studies, <i>Current Medical Research and Opinion</i> , 2018, 34, 3, 501-515.	Porównanie wyników z randomizowanych badań klinicznych i badań efektywności praktycznej (wyniki łączne).

14.8 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 66. Krytyczna ocena badania Calhoun 2009.

Badanie Calhoun 2009					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
miedzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	bd (15 krajów)	chorzy w wieku 18-85 lat z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (8 tygodni - okres podwójnie zaślepiony)	<ul style="list-style-type: none"> • AML (10 mg) + VAL (320 mg) + HCTZ (25 mg), N=583; • AML (10 mg) + VAL (320 mg), N= 568; • VAL (320 mg) + HCTZ (25 mg), N= 559; • AML (10 mg) + HCTZ (25 mg), N=561 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana MSSBP i MSDBP w trakcie trwania całego badania (od początku badania [wartości początkowe] do ostatniej obserwacji w badaniu); • zmiana MSSBP i MSDBP po 5, 7 i 9 tygodniach (w stosunku do wartości początkowych); • odsetek chorych z MSSBP <140 mm Hg, MSDBP <90 mm Hg i MSSBP/MSDBP <140/90 mm Hg po 5, 7 i 9 tygodniach oraz podczas ostatniej obserwacji w badaniu; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowych średniego ciśnienia krwi zmierzonego w ramach ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi* 	AOTMIT: IIA Jadad: 5
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • wiek od 18 do 85 lat; • umiarkowane lub ciężkie (stopnia 2 lub 3; stopnia 3 w zależności od klasyfikacji*) nadciśnienie tętnicze (średnie ciśnienie skurczowe [SBP; MSSBP]: ≥ 145 mm Hg i/lub średnie ciśnienie rozkurczowe [DBP; MSDBP]: ≥ 100 mm Hg; średnia z 3 pomiarów ciśnienia krwi wykonywanych podczas siedzenia); • kobiety rok po menopauzie, po sterylizacji chirurgicznej lub stosujące skuteczną metodę antykoncepcji inną niż hormonalne środki antykoncepcyjne; 		<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z MSSBP ≥ 200 mm Hg lub MSDBP ≥ 120 mm Hg; • przyjmowanie więcej niż 4 leków przeciwnadciśnieniowych; • chorzy, którzy przyjmowali wcześniej 3 leki przeciwnadciśnieniowe przy MSSBP/MSDBP $\geq 140/90$ mm Hg, 2 leki przy MSSBP/MSDBP $\geq 180/110$ mm Hg lub nie przyjmowali żadnych leków przeciwnadciśnieniowych przy MSSBP/MSDBP <140/90 mm Hg; • nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków, encefalopatia nadciśnieniowa, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienności, zawał mięśnia sercowego lub jakikolwiek zabieg rewaskularyzacji; • dławica piersiowa; • blok serca 2 lub 3 stopnia; • znacząca arytmia lub wady zastawek serca; • cukrzyca typu 1 lub niekontrolowana cukrzyca typu 2; • choroba trzustki, wątroby lub nerek; • stężenie sodu i/lub potasu w surowicy <132,0 mmol/L i <3,3 mmol/L (odpowiednio); • jednoczesne przyjmowanie leków mających wpływ na ciśnienie krwi; 			
Komentarz:					
-					

*Lacourciere 2011

14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 67. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2012).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	0	APD
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2, 10, 11	brak badań dla wnioskowanej technologii
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	2.2, 4.2.1, 5, 6	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.4	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	3.4, 4.2, 14.6	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy.
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA)	33
Rys. 2. Schemat badania Calhoun 2009.....	35
Rys. 3. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Calhoun: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ (OR). 43	
Rys. 4. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Calhoun: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ (RD). 43	
Rys. 5. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Calhoun: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL (OR)... 43	
Rys. 6. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Calhoun: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL (RD)... 43	
Rys. 7. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Calhoun: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ (OR). 44	
Rys. 8. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Calhoun: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ (RD). 44	
Rys. 9. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs VAL+HCTZ (m). Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi w 3. tygodniu badania (MD).	49
Rys. 10. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs VAL+HCTZ (w). Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi w 9. tygodniu badania (MD).	50
Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs VAL+HCTZ (m). Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi w 3. tygodniu badania (MD).....	50
Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs VAL+HCTZ (w). Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi w 9. tygodniu badania (MD).....	51
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs VAL+HCTZ (m). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 3. tygodniu badania (OR).....	51
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs VAL+HCTZ (m). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 3. tygodniu badania (RD).....	52
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs VAL+HCTZ (w). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (OR).....	52
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs VAL+HCTZ (w). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (RD).....	52
Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs VAL+HCTZ (w). Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania (OR).	53
Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs VAL+HCTZ (w). Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania (RD).	53
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt (OR).....	54
Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt (RD).....	54
Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs VAL+HCTZ (w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (OR).	55
Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs VAL+HCTZ (w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (RD).	55

Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs VAL+HCTZ (w). Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi (MD).....	56
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs AML+VAL (m). Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi w 3. tygodniu badania (MD).	57
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi w 9. tygodniu badania (MD).	57
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs AML+VAL (m). Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi na końcu badania w 3. tygodniu badania (MD).	58
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi w 9. tygodniu badania (MD).....	58
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs AML+VAL (m). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 3. tygodniu badania (OR).....	59
Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs AML+VAL (m). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 3. tygodniu badania (RD).....	59
Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (OR).....	59
Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (RD).....	59
Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania (OR).	60
Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania (RD).	60
Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt (OR).....	61
Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt (RD).....	61
Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (OR).	62
Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (RD).	62
Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi (MD).....	63
Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs AML+HCTZ (m). Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi w 3. tygodniu badania (MD).	64
Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi w 9. tygodniu badania (MD).	64
Rys. 41. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs AML+HCTZ (m). Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi w 3. tygodniu badania (MD).....	65
Rys. 42. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi w 9. tygodniu badania (MD).....	65
Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs AML+HCTZ (m). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 3. tygodniu badania (OR).....	66

Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (m) vs AML+HCTZ (m). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 3. tygodniu badania (RD)	66
Rys. 45. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (OR)	66
Rys. 46. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (RD)	66
Rys. 47. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania (OR)	67
Rys. 48. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania (RD)	67
Rys. 49. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt (OR)	68
Rys. 50. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt (RD)	68
Rys. 51. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (OR)	69
Rys. 52. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania (RD)	69
Rys. 53. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi (MD)	70
Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR)	72
Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD)	72
Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane (OR)	74
Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane (RD)	75
Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania (OR)	76
Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania (RD)	77
Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR)	77
Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD)	78
Rys. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane (OR)	79
Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane (RD)	80
Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania (OR)	81

Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania (RD).	82
Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR)	82
Rys. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	83
Rys. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane (OR).	84
Rys. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane (RD).	85
Rys. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania (OR)	86
Rys. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania (RD).	87
Rys. 72. Zmiana średniego ciśnienia skurczowego krwi w trakcie trwania badania w zależności od ramienia.	117
Rys. 73. Zmiana średniego ciśnienia rozkurczowego krwi w trakcie trwania badania w zależności od ramienia.	118
Rys. 74. Zmiana średniego ciśnieni skurczowego krwi w czasie ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi.	118
Rys. 75. Zmiana średniego ciśnieni rozkurczowego krwi w czasie ambulatoryjnego, 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi.	119

Spis tabel

Tab. 1. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce - wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych (NFZ 2019, Baszczuk 2014).	19
Tab. 2. Wartość wskaźnika DALY/YLL/YLD dla nadciśnienia tętniczego.	19
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 17.10.19 r.	24
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 17.10.2019 r.	24
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 17.10.2019 r. ...	25
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 17.10.2019 r.	26
Tab. 7. Ocena jakości badań wtórych wg skali AMSTAR 2.	30
Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	37
Tab. 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	37
Tab. 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	38
Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	39
Tab. 12. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	39
Tab. 13. Charakterystyka pacjentów w badaniu Calhoun 2009.	40
Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	41
Tab. 15. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania Calhoun 2009.	42
Tab. 16. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 29.10.2019 r.	44
Tab. 17. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 29.10.2019 r.	45
Tab. 18. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ, VAL+HCTZ, AML+VAL, AML+HCTZ (w 3. tygodniu badania; publikacja Calhoun 2009b).	48
Tab. 19. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ, VAL+HCTZ, AML+VAL, AML+HCTZ (w 9. tygodniu badania; publikacja Calhoun 2009a, Lacourciere 2011).	48
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi.	49
Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi.	50

Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg.	51
Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania.	52
Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt.	53
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs VAL+HCTZ (w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania.	54
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs VAL+HCTZ (w). Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi.	55
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi.	56
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi.	57
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg.	58
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania.	60
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt.	61
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania.	61
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+VAL (w). Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi.	62
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi.	63
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi.	64
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg.	65
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Prawidłowe ciśnienie krwi w 9. tygodniu badania.	67
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Prawidłowe ciśnienie krwi podczas którejkolwiek z wizyt.	68
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi lub zmiana ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg w 9. tygodniu badania.	68
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ (w) vs AML+HCTZ (w). Ambulatoryjny, 24-h pomiar ciśnienia krwi.	69
Tab. 41. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ, VAL+HCTZ, AML+VAL, AML+HCTZ.	71
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane łącznie.	72

Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane.	73
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs VAL+HCTZ. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania.	76
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane łącznie.	77
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane.	78
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+VAL. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania.	81
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane łącznie.	82
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane.	83
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Calhoun 2009: AML+VAL+HCTZ vs AML+HCTZ. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania.	86
Tab. 51. Charakterystyka badań efektywności praktycznej włączonych do opracowania. ..	89
Tab. 52. Charakterystyka chorych w badaniu EXCITE.	90
Tab. 53. Wyniki skuteczności w zakresie zmiany ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi w badaniu EXCITE.	91
Tab. 54. Zdarzenia niepożądane w badaniu EXCITE.	91
Tab. 55. Charakterystyka chorych w badaniu SIMPLIFY.	92
Tab. 56. Zdarzenia niepożądane w badaniu SIMPLIFY.	93
Tab. 57. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.	94
Tab. 58. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS). ..	95
Tab. 59. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących trzy substancje czynne: amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd.	98
Tab. 60. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących trzy substancje czynne: amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd.	100
Tab. 61. Porównanie wyników obserwacyjnego badania EXCITE i randomizowanego badania Calhoun 2009.	106
Tab. 62. Arkusz oceny badania wg Jadad.	119
Tab. 63. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	122
Tab. 64. Spis badań włączonych do przeglądu.	129
Tab. 65. Spis badań wykluczonych z badań.	131
Tab. 66. Krytyczna ocena badania Calhoun 2009.	133
Tab. 67. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2012).	134

Bibliografia

- Analiza problemu decyzyjnego** Przekopińska B., Macioch T., Niewada M., Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- Baszczuk 2014** Baszczuk A, Kopczyński Z, Musialik K. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego na świecie i w Polsce. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2014;5(4):141-147.
- Chobanian 2003** Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R., Cushman W. C., Green L. A., Izzo J. L., Jones D. W., Materson B. J., Oparil S., Wright J. T., Roccella E. J., Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, Hypertension, 2003, 42, 1206-1252.
- ChPL Valtricom** Charakterystyka Produktu Leczniczego Valtricom®, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.asp?id=40078> [dostęp: 31.10.2019 r.]
- Chrysant 2008** Chrysant S. G., Using Fixed-Dose Combination Therapies to Achieve Blood Pressure Goals, Clinical Drug Investigation, 2018, 28(11), 713-734.
- Cook 1995** Cook N. R., Cohen J., Hebert P. R., Taylor J. O., Hennekens C. H., Implications of Small Reductions in Diastolic Blood Pressure for Primary Prevention, Archives of Internal Medicine, 1995, 155, 701-709.
- Ettehad 2016** Ettehad D., Emdin C. A., Kiran A., Anderson S. G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K., Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis, Lancet, 2016, 387, 957-967.
- FDA 1998** U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. Clinical 6, May 1998.
- HAS 2012** Haute Autorité de Santé 2017, https://www.has-sante.fr/jcms/c_1250041/fr/exforge-hct [dostęp: 31.10.2019 r.]
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17:1-12.
- Kearney 2004** Kearney P.M, Whelton M, Reynolds K, Whelton P.K, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. J. Hypertens. 2004; 22: 11-19.
- Mancia 2007** Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., Heagerty A. M., Kjeldsen S. E., Laurent S., Narkiewicz K., Ruilope L., Rynkiewicz A., Schmieder R. E., Boudier H. A. J. S., Zanchetti A., 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), Journal of Hypertension, 2007, 25, 1105-1187.
- Małyшко 2019** Małyшко J, Mastej M, Banach M, Tykarski A, Narkiewicz K, Hoffman P, Jankowski P, Nowicki M.P, Tomasik T, Windak A, Olszanecka A, Motyl A, Nowak D, Skowron Ł, Tomaszewski M, Beaney T, Xia X, Nillson P, Poulter N.R, Jóźwiak J. 2019. Do we know more about hypertension in Poland after the

- May Measurement Month 2017? –Europe. *European Heart Journal Supplements* 21.
- MPZ 2018** Mapa potrzeb zdrowotnych 2018, mapy dla 30 grup chorób. <http://mpz.mz.gov.pl/mapa/mapy/woj-kujawsko-pomorskie/#> [dostęp: 2019.10.09].
- NFZ 2019** Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ o zdrowiu – nadciśnienie tętnicze. Warszawa, maj 2019.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-pazdziernika-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2019-r> [dostęp 4.11.2019 r.]
- Paczkowska 2012** Paczkowska A, Bryl W, Hoffmann K, Nowakowska E, Koligat D, Kus K, Zaprutko T., Ratajczak P. Analiza kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce. *Nowiny Lekarskie* 2012, 81, 2, 145-151.
- PBS 2010** *Pharmaceutical Benefits Scheme 2010*, <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/pbac-psd-Amlodipine-july10> [dostęp: 31.10.2019 r.]
- PTNT 2019** Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, *Nadciśnienia Tętnicze w Praktyce*, 2019, 5, 1, 1-86. https://nadcisnienie.tetnicze.pl/ptnt/wytyczne_ptnt [dostęp 29.10.2019 r.]
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2012 poz. 388.
- Szczeklik 2016** *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784)
- WHO 2013** World Health Organization. A global brief on Hypertension, Silent killer, global public health crisis. World Health Organization 2013. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/?jsessionid=4E36FD9133231EA017DC89D0D50A52C6?sequence=1> [dostęp online: 2019.10.09].
- WHO DALY** https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ [dostęp online: 2019.10.09].
- WHO DALY 2016** https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html [dostęp online: 2019.10.09].
- Zdrojewski 2012** Zdrojewski T, Więcek A, Grodzicki T, Broda G, Bandosz P, Mossakowska M, Ślusarczyk P, Chudek J, Włzner B, Wyrzykowski B, 2012. Rozpowszechnienie, świadomość i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 65. roku życia w Polsce, w: Mossakowska, A., Więcek, A., Błędowski, P. (Red.), *PolSenior. Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce*. Termedia, s. 155-168.