Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych

Analiza kliniczna

Warszawa, 2022

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
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 PRO.MED.PL sp. z o.o.

Zamawiający

PRO.MED.PL sp. z o.o.
Al. Korfantego 141
40-154 Katowice
Tel. +48 32 209 84 77
Fax +48 32 201 91 85
https://www.promed.pl/

Spis treści

Spis treści 2

Wykaz skrótów i akronimów 4

Streszczenie 6

Słowa kluczowe 12

1 Cel analizy klinicznej 13

2 Analiza problemu decyzyjnego 14

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne 14

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania 19

3 Metody 21

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia 21

3.1.1 Kryteria włączenia 21

3.1.2 Kryteria wykluczenia 22

3.2 Strategie wyszukiwania badań 22

3.3 Selekcja informacji 25

3.4 Źródła danych 25

3.5 Ocena wiarygodności badań 26

3.6 Strategia ekstrakcji danych 26

3.7 Analiza statystyczna 27

4 Wyniki przeglądu systematycznego 28

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych 28

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 28

4.2.1 Metody badań randomizowanych 31

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych 35

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia 36

4.2.4 Charakterystyka populacji 39

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych 39

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia 40

4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych 41

5 Ocena biorównoważności 42

5.1 Maksymalne stężenie leku (C_{max}) 44

5.2 Pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC_{0-t}) 44

5.3 Czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku (T_{max}) 45

5.4 Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi z ekstrapolacją końcowego okresu eliminacji (AUC_{0-inf}) 45

5.5 Średni czas przebywania leku w organizmie (MRT) 46

5.6 Stała szybkości eliminacji (K_{el}) 46

5.7 Okres półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej ($T_{1/2}$) 47

6 Ocena bezpieczeństwa 48
6.1 Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem 49
6.2 Umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem ..50
6.3 Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz z leczeniem 51
6.4 Parametry hematologiczne 52
7 Analiza efektywności praktycznej 55
8 Dowody dodatkowe 56
8.1 Porównanie leków złożonych oraz terapii skojarzonych 56
8.2 Porównanie indapamidu z hydrochlorotiazydem.....60
9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne..... 68
9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 68
9.2 Europejska Agencja Leków.....68
9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków 70
9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych 70
10 Ograniczenia 73
11 Dyskusja..... 76
12 Wyniki końcowe z przeglądu badań 82
13 Wnioski 85
14 Aneks 87
14.1 Arkusz oceny wg skali Jadad.....87
14.2 Arkusz oceny wg skali Cochrane.....88
14.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2 90
14.4 Spis badań włączonych 94
14.5 Spis badań wykluczonych 95
14.6 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy 96
14.7 Refundowane technologie medyczne.....99
14.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami 101
Spis rysunków.....103
Spis tabel 104
Bibliografia 106

Wykaz skrótów i akronimów

ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin – converting enzyme inhibitors)*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARBs	antagoniści receptora angiotensyny II, sartany (ang. *angiotensin receptor blockers*)
AUC% extra	ekstrapolowana powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu $(AUC_{0\text{-}inf}\text{-}AUC_{0\text{-}t})/AUC_{0\text{-}inf}$ *100
$AUC_{0\text{-}inf}$	pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu z ekstrapolacją końcowego okresu eliminacji
$AUC_{0\text{-}t}$	pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu, próbki pobrane w czasie 0-t, obliczenia z zastosowaniem reguły trapezu
bd	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. *confidence interval*)
C_{max}	maksymalne stężenie leku uzyskane bezpośrednio z danych - bez interpolacji
CT	ciśnienie tętnicze
CV	sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*)
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (ang. *cardiovascular disease*)
DBP	ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *Euro - Quality of Life Questionnaire - 5 Domain*)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
FDC	jednotabletkowe połączenie leków (ang. *Fixed-Dose Combinations*)
FEC	produkty lecznicze będące odpowiednikami złożonych produktów leczniczych, stosowane w oddzielnych preparatach (ang. *Free-Equivalent Combinations*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
IND	indapamid
K_{el}	stała szybkości eliminacji
LL	dolna granica przedziału ufności (ang. *lower limit*)
MD	różnica średnich (ang. *mean difference*)
MPZ	Mapa Potrzeb Zdrowotnych
MRT	średni czas obecności leku w organizmie
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence*
NNH_x	liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to harm*)
NNT_x	liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny lub zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu w określonym w czasie x (ang. *number needed to treat*)
ns	brak istotności statystycznej (ang. *non-significant*)
NT	nadciśnienie tętnicze
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
p	poziom istotności statystycznej

PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*)
PK	punkt końcowy
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)
RD	różnica ryzyka (ang. *risk difference*)
RR	ryzyko względne (ang. *relative risk*)
SBP	ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*)
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. *standarized mean difference*)
SO	standardowa opieka
SOC	klasyfikacja układów i narządów (ang. *System Organ Classes*)
SPC	*preparat złożony (ang. single-pill combination)*
TEL	telmisartan
$T_{1/2}$	okres półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej, obliczony jako $0,693/K_{el}$
T_{max}	czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku - uzyskany bezpośrednio z danych bez interpolacji
UL	górna granica przedziału ufności (ang. *upper limit*)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*)
WMD	średnia ważona różnic (ang. *weighted mean difference*)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leku złożonego telmisartan/indapamid[1] (TEL/IND) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Mając na uwadze treść wnioskowanego wskazania przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Ylpio® będzie terapia obejmująca jednoczesne podawanie telmisartanu i indapamidu w identycznych dawkach odpowiednio 80 mg i 2,5 mg (bądź 40 mg i 1,25 mg w przypadku podziału tabletki), odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym Ylpio®. Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie MZ) dostępne są opakowania indapamidu jedynie w dawce 2,5 mg i 1,5 mg, w związku z czym przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidu zawarte w połowie tabletki Ylpio® wywołuje taki sam efekt terapeutyczny jak 1,5 mg indapamidu zawarte w 1 tabletce - komparator dla połowy tabletki Ylpio® stanowi skojarzenie TEL 40 mg + IND 1,5 mg.

Metody

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 19 lipca 2022 r. przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination*.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku złożonego telmisartan/indapamid w porównaniu z terapią skojarzoną telmisartan+indapamid z datą odcięcia 19 lipca 2022 r. nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia. Nie odnaleziono również żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo połączenia telmisartanu i indapamidu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Z uwagi na to, do niniejszej analizy włączono badanie RCT (Baraniuc 2018), oceniające biorównoważność leku złożonego telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg z terapią skojarzoną telmisartan 80 mg + indapamid 2,5 mg w populacji zdrowych ochotników, które zostało dostarczone przez Wnioskodawcę.

Niniejszą analizę kliniczną dodatkowo uzupełniono o porównanie leków złożonych i odpowiadających im terapii skojarzonych na podstawie wcześniejszych zleceń pozytywnie zaopiniowanych przez AOTMiT oraz porównanie indapamidu i hydrochlorotiazydu na podstawie opracowań wtórnych.

Wyniki

Wyniki analizy przeprowadzonej w badaniu Baraniuc 2018 wykazały biorównoważność TEL/IND vs TEL+IND w zakresie wszystkich zaplanowanych punktów końcowych. Porównywalne pomiędzy grupami okazały się następujące parametry farmakokinetyczne:

- maksymalne stężenie leku (C_{max})

[1] W niniejszej analizie „/" oznacza preparat złożony w 1 tabletce, natomiast „+" oznacza skojarzenie leków w osobnych tabletkach.

[redacted]

- pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC_{0-t})

[redacted]

- czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku (T_{max})

[redacted]

- pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi z ekstrapolacją końcowego okresu eliminacji (AUC_{0-inf})

[redacted]

- średni czas przebywania leku w organizmie (MRT)

[redacted]

- stała szybkości eliminacji (K_{el})

[redacted]

- okres półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej ($T_{1/2}$)

[redacted]

Ogólny profil bezpieczeństwa terapii telmisartan/indapamid vs telmisartan+indapamid również był porównywalny w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. Pod uwagę wzięto następujące parametry:

- łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem:

  Poszczególne ZN, ocenione jako łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem zachodziły ze zbliżoną częstością w grupie TEL/IND oraz TEL+IND

  - zawroty głowy: [redacted]
  - ból głowy: [redacted]
  - senność: [redacted]

- umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem

  Zgodnie z analizą bezpieczeństwa, spośród umiarkowanych zdarzeń niepożądanych związanych z układem nerwowym oraz z leczeniem, w badaniu Baraniuc 2018 występowały zawroty głowy, które zachodziły z porównywalną częstością w obydwu grupach: [redacted]

- łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz z leczeniem

  Analiza bezpieczeństwa, dotycząca łagodnych zdarzeń niepożądanych związanych z układem pokarmowym oraz z leczeniem w badaniu Baraniuc 2018 wykazała, że nudności zachodziły ze zbliżoną częstością w grupie TEL/IND i TEL+IND: [redacted]

- parametry hematologiczne

  Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa, dotyczącej parametrów hematologicznych, ocenianych w badaniu Baraniuc 2018, wszystkie z parametrów występowały ze zbliżoną częstością w grupie TEL/IND oraz TEL+IND. Oceniano:

- wzrost stężenia hemoglobiny [redacted]
- wzrost liczby krwinek czerwonych: [redacted]
- wzrost hematokrytu: [redacted]
- wzrost liczby krwinek białych: [redacted]
- wzrost liczby płytek krwi: [redacted]

Podsumowując powyższe wyniki, dotyczące porównania telmisartanu i indapamidu stosowanego w połączeniu oraz skojarzeniu dowiedziono, że obydwie te terapie są biorównoważne o zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Porównanie połączeń jednotabletkowych i odpowiadających im terapii skojarzonych wykazało, że stosowanie produktu złożonego w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest związane z istotnym statystycznie wzrostem współpracy pacjenta z lekarzem, a także wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych w porównaniu do stosowania składników produktu złożonego podawanych w osobnych preparatach w terapii skojarzonej. Odnotowano także trend na korzyść terapii z zastosowaniem FDC w przypadku punktów końcowych skorelowanych ze stopniem stosowania się do zaleceń lekarza (redukcja skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego krwi). Połączenia jednotabletkowe zawierające leki hipotensyjne są dobrze tolerowane przez pacjentów, a profil bezpieczeństwa takich interwencji jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej.

Zidentyfikowane opracowania wtórne dotyczące porównania diuretyków tiazydopodobnych i tiazydowych jednoznacznie wskazują na większą skuteczność indapamidu w redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do hydrochlorotiazydu. Ponadto, wykazano znacznie większe działanie kardioprotekcyjne (istotnie statystycznie mniejsza częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych i większa redukcja masy lewej komory serca) i nefroprotekcyjne (wzrost klirensu kreatyniny vs spadek klirensu kreatyniny) indapamidu w porównaniu do hydrochlorotiazydu. Jedynie wyniki dotyczące wpływu omawianych leków na efekty metaboliczne, takie jak stężenie potasu, sodu, kwasu moczowego, glukozy czy cholesterolu wydają się być porównywalne w obu grupach.

Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku złożonego telmisartan/indapamid w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, w porównaniu do terapii obejmującej jednoczesne podawanie telmisartanu i indapamidu w identycznych dawkach odpowiednio 80 mg i 2,5 mg (bądź 40 mg i 1,25 mg w przypadku podziału tabletki), odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym Ylpio®. Z powodu braku refundowanego indapamidu w dawce 1,25 mg, jako komparator dla połowy tabletki Ylpio® dopuszczono skojarzenie TEL 40 mg + IND 1,5 mg

(przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidu zawarte w połowie tabletki Ylpio® wywołuje taki sam efekt terapeutyczny jak 1,5 mg indapamidu zawarte w 1 tabletce).

Z uwagi na to, iż nie odnaleziono żadnego badania spełniającego wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia, do niniejszej analizy włączono badanie RCT (Baraniuc 2018), oceniające biorównoważność leku złożonego telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg z terapią skojarzoną telmisartan 80 mg + indapamid 2,5 mg w populacji zdrowych ochotników, które zostało dostarczone przez Wnioskodawcę.

Wyniki badania Baraniuc 2018, porównującego telmisartan i indapamid w postaci połączenia i skojarzenia, dowiodły biorównoważności zastosowanych terapii w zakresie wszystkich zaplanowanych punktów końcowych, tj.: maksymalnego stężenia leku (C_{max}), pola pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC_{0-t}), czasu, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku (T_{max}), pola pod krzywą zależności stężenia leku we krwi z ekstrapolacją końcowego okresu eliminacji (AUC_{0-inf}), średniego czasu przebywania leku w organizmie (MRT) oraz stałej szybkości eliminacji (K_{el}). Badanie Baraniuc 2018 wykazało również porównywalny profil bezpieczeństwa obydwu terapii w zakresie wszystkich ocenianych parametrów tj.: łagodnych ZN związanych z układem nerwowym oraz z leczeniem, umiarkowanych ZN związanych z układem nerwowym oraz z leczeniem, łagodnych ZN związanych z układem pokarmowym oraz z leczeniem, a także parametrów hematologicznych.

Na podstawie zleceń zaaprobowanych przez AOTMiT dowiedziono, że stosowanie leków złożonych (w postaci jednej tabletki) w porównaniu do tych samych substancji stosowanych w osobnych tabletkach jest istotnie statystycznie korzystniejsze w leczeniu nadciśnienia tętniczego m.in. pod względem lepszej współpracy lekarza z pacjentem oraz lepszej wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń lekarza. Zaobserwowano również trendy przemawiające na korzyść stosowania SPC w skuteczności tj. większej redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz prawdopodobieństwie normalizacji CT krwi. Dodatkowo większość z odnalezionych wytycznych klinicznych podkreśla liczne korzyści wynikające ze stosowania leczenia w postaci SPC nad terapią wielolekową. Przyjmowanie przez pacjentów jednej tabletki zamiast kilku jednocześnie wpływa również na większy komfort pacjentów i jest dla nich mniej obciążające.

Zidentyfikowane opracowania wtórne dotyczące porównania diuretyków tiazydopodobnych i tiazydowych jednoznacznie wskazują na większą skuteczność indapamidu w porównaniu do hydrochlorotiazydu w redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Ponadto, wykazano znacznie większe działanie kardioprotekcyjne (istotnie statystycznie mniejsza częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych i większa redukcja masy lewej komory serca) i nefroprotekcyjne (wzrost klirensu kreatyniny vs spadek klirensu kreatyniny) indapamidu w porównaniu do hydrochlorotiazydu. Jedynie wyniki dotyczące wpływu omawianych leków na efekty metaboliczne, takie jak stężenie potasu, sodu, kwasu moczowego, glukozy czy cholesterolu wydają się być porównywalne w obu grupach. Przewaga indapamidu nad hydrochlorotiazydem podkreślana jest również w wytycznych klinicznych.

Telmisartan i indapamid w leczeniu nadciśnienia tętniczego dostępne są na rynku od lat, w związku z czym mają dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

Obecnie w Polsce nie jest refundowane żadne połączenie blokerów receptora angiotensyny II z diuretykami tiazydopodobnymi, którego stosowanie jest preferowane w większości

wytycznych klinicznych, istnieje więc potrzeba wprowadzenia finansowania preparatu Ylpio®. Wprowadzenie finansowania wspomnianego preparatu zapewni chorym na nadciśnienie tętnicze dostęp do technologii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, która pozwoli na efektywniejsze leczenie choroby, w wielu przypadkach obniży koszty leczenia oraz wpłynie na poprawę współpracy pacjenta z lekarzem.

Słowa kluczowe

telmisartan, indapamid, nadciśnienie tętnicze, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leku złożonego telmisartan/indapamid[2] (TEL/IND) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię." (AOTMiT 2016).

Mając na uwadze treść wnioskowanego wskazania przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Ylpio® będzie terapia obejmująca jednoczesne podawanie telmisartanu i indapamidu w identycznych dawkach odpowiednio 80 mg i 2,5 mg (bądź 40 mg i 1,25 mg w przypadku podziału tabletki), odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym Ylpio®. Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie MZ) dostępne są opakowania indapamidu jedynie w dawce 2,5 mg i 1,5 mg, w związku z czym przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidu zawarte w połowie tabletki Ylpio® wywołuje taki sam efekt terapeutyczny jak 1,5 mg indapamidu zawarte w 1 tabletce - komparator dla połowy tabletki Ylpio® stanowi skojarzenie TEL 40 mg + IND 1,5 mg.

[2] W niniejszej analizie „/" oznacza preparat złożony w 1 tabletce, natomiast „+" oznacza skojarzenie leków w osobnych tabletkach.

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Ylpio® (telmisartan/indapamid), stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym wg schematu PICO (ang. *population*, *intervention*, *comparison*, *outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

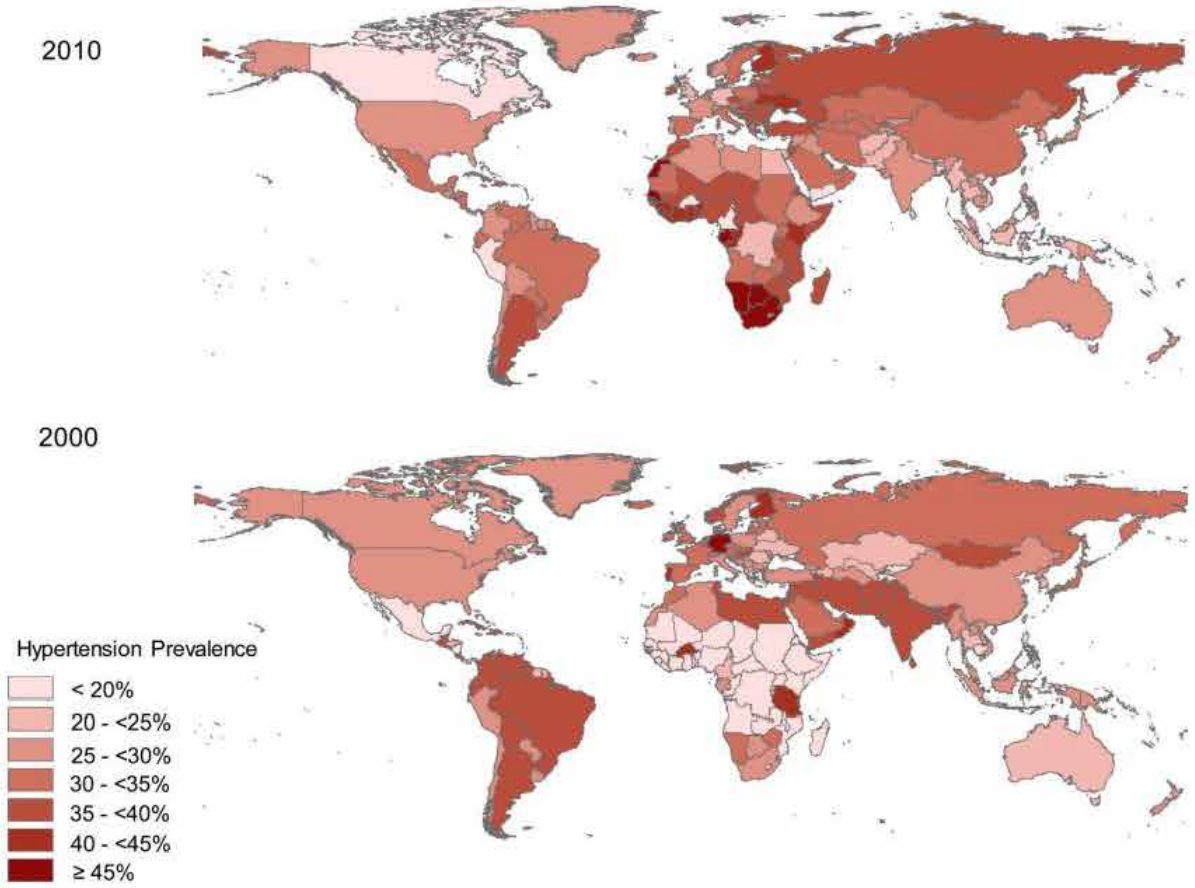
Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w osobnych tabletkach w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
Interwencja (I)	Lek złożony telmisartan/indapamid (Ylpio, PRO.MED.PL sp. z o.o.): I. cała tabletka, tj. 80 mg/2,5 mg na dobę; II. pół tabletki, tj. 40 mg/1,25 mg na dobę.
Komparatory (C)	Terapia skojarzona telmisartan + indapamid: I. 2 tabletki, tj. 80 mg + 2,5 mg na dobę; II. 2 tabletki, tj. 40 mg + 1,5 mg na dobę.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • zmiana wartości ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); • odpowiedź na leczenie; • parametry (świadczące o powikłaniach) pozwalające na ocenę stopnia uszkodzenia narządów; • parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności połączenia telmisartanu i indapamidu w 1 tabletce oraz skojarzenia telmisartanu i indapamidu w 2 osobnych tabletkach. Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	• Efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Nadciśnienie tętnicze jest uważane za najważniejszy modyfikowalny czynnik ryzyka chorób układu krążenia, a według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) jest pierwszą przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie (PTNT 2019). Od 1975 roku (do roku 2015) liczba dorosłych chorych o podwyższonym ciśnieniu krwi na świecie

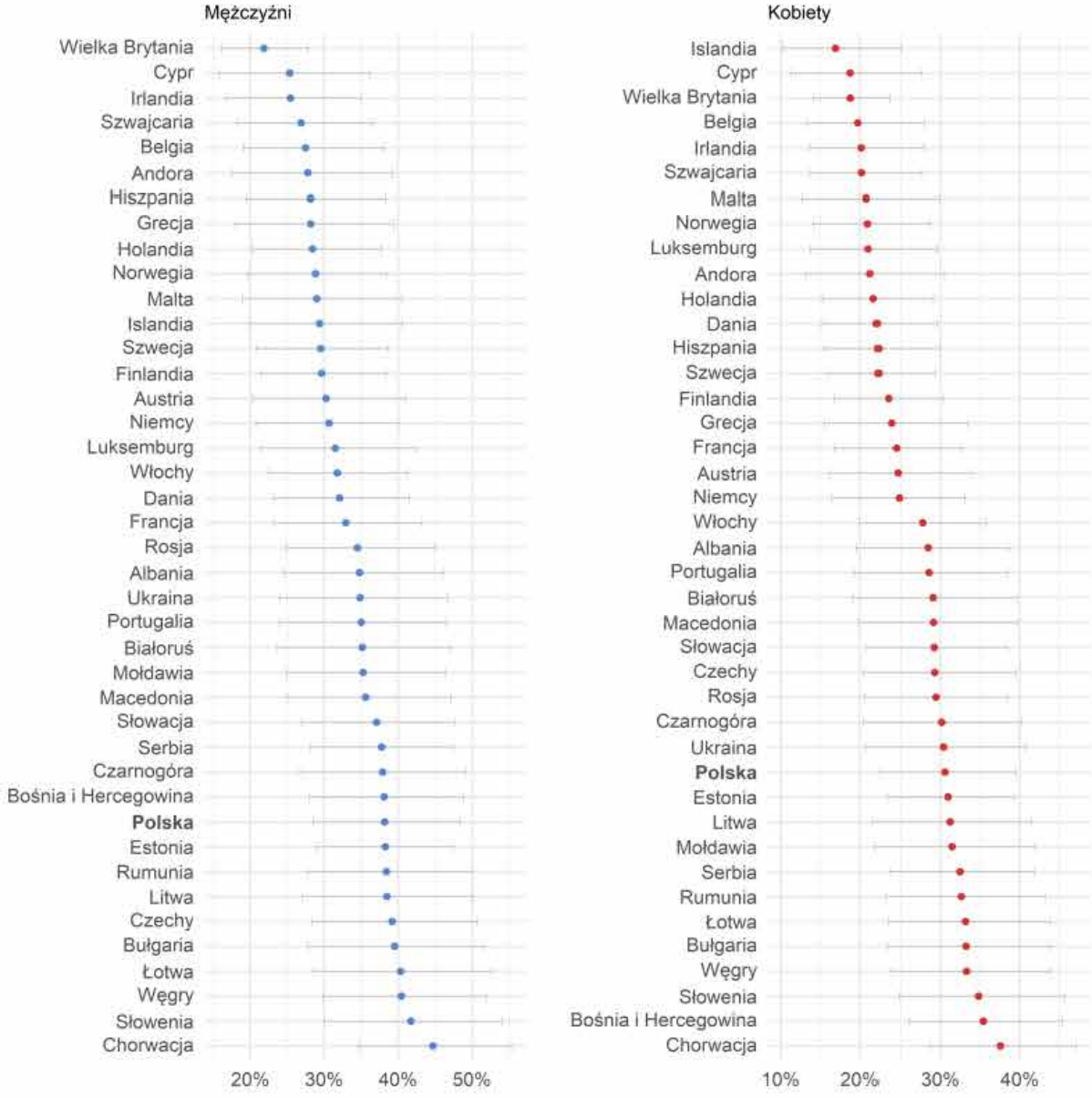
wzrosła z 594 milionów do ponad 1,13 miliarda osób - głównie w krajach mało i średnio rozwiniętych. Szacuje się, że w 2025 roku liczba ta wzrośnie do 1,65 mln. W 2015 roku średnio co czwarty mężczyzna oraz co piąta kobieta miała NT. Najwyższy odsetek mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym odnotowano w krajach Europy Środkowo-Wschodniej: w Chorwacji, na Łotwie, Litwie, Węgrzech oraz w Słowenii. U kobiet nadciśnienie tętnicze najczęściej występowało w krajach afrykańskich tj.: Niger, Czad, Mali, Burkina Faso i Somalia. W wymienionych krajach ok. 30% kobiet miało NT. Mniej niż 1 na 5 osób kontroluje swoje schorzenie (NCD 2017, Baszczuk 2014, WHO 2022).

Rys. 1. Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości, dotyczący nadciśnienia u dorosłych powyżej 20 rż. w 2000 i 2010 roku (Mills 2016).



Według danych dotyczących 41 krajów europejskich, najniższy odsetek dorosłych osób, zarówno kobiet jak i mężczyzn, obserwowany jest w Wielkiej Brytanii, Islandii, Cyprze, Irlandii, Belgii i Szwajcarii (patrz Rys. 2). Biorąc pod uwagę populację mężczyzn, najniższy odsetek chorych na NT obserwuje się w Wielkiej Brytanii (21,9% [95%CI: 16,1; 27,8]), u kobiet natomiast w Islandii - 16,9% [95%CI: 10,23; 25,1]. Największy udział procentowy chorych na NT wśród mężczyzn odnotowano w Chorwacji, Słowenii, na Węgrzech, Łotwie i w Bułgarii, a wśród kobiet w Bośni i Hercegowinie (NFZ 2019).

Rys. 2. Odsetek dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym w poszczególnych krajach europejskich z uwzględnieniem płci (średnia i 95% przedział ufności; NFZ 2019).



Zgodnie z danymi przedstawionymi na Rys. 2, Polska znajdowała się na 32. miejscu pod względem udziału dorosłych mężczyzn z NT (38,1% [95%CI: 28,6; 48,5]) oraz na 30. miejscu pod względem udziału dorosłych kobiet z NT (30,6% [95%CI: 22,3; 39,5]) (NFZ 2019).

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

- Pol-MONICA - badanie prowadzone w latach 1983/84, 1987/88, 1992/93;
- NATPOL I (1994 r.), NATPOL II (1997 r.), NATPOL III PLUS (2002 r.), NATPOL 2011 (2011 r.);
- WOBASZ (2003-2005 r.), WOBASZ II (2013-2014 r.);
- PolSenior (2012 r.);

- praca Małyszko 2019, w której opublikowano wyniki badania przeprowadzonego w ramach międzynarodowej akcji screeningowej (ang. *May Measurment Month 2017*, MMM2017) (Małyszko 2019).

Według zaprezentowanych powyżej badań epidemiologicznych (patrz Tab. 2), przeprowadzonych w latach 1997-2017, NT występuje u od 29% (NATPOL PLUS) do 45% (WOBASZII) dorosłych oraz u 76% osób w wieku 65+ (Pol Senior) (NFZ 2019). Szacuje się, że ok. 10,5 mln ludzi w Polsce ma nadciśnienie tętnicze (Miazgowski 2019).

Tab. 2. Przegląd wybranych polskich badań dotyczących rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego (NFZ 2019).

Badanie	Rok badania	Wielkość próby	Wiek respondentów	Występowanie nadciśnienia tętniczego
NATPOL II	1997	1 664	18-91	44%
NATPOL PLUS	2002	3 051	18-94	29-36%
WOBASZ	2003-2005	14 755	20-74	37%
NATPOL 2011	2011	2 413	18-79	33%
PolSenior	2012	4 929	65+	76%
WOBASZ II	2013-2014	6 163	19-99	45%
MMM2017	2017	5 834	18+	35%

Na podstawie danych sprawozdawczych NFZ[3] w Polsce w 2018 roku było 9,9 mln osób powyżej 17 rż. z nadciśnieniem tętniczym. Stanowiło to ok. 31,5% dorosłej populacji - patrz Tab. 3. Analizując dane dotyczące chorobowości na przestrzeni lat, zaobserwowano że liczba chorych na NT w 2018 r. wzrosła o 194 tys. w porównaniu do roku 2013. Wzrost chorobowości dotyczącej NT możliwy jest również do zaobserwowania w odsetku chorych w populacji ogólnej osób dorosłych - wzrost o 0,6 punktu procentowego (z 30,9% do 31,5%). W 2018 roku w Polsce na NT chorowało 4,3 mln mężczyzn (29,9% ogólnej populacji dorosłych mężczyzn) oraz 5,6 mln kobiet (33,9% ogólnej populacji dorosłych kobiet) (NFZ 2019).

Tab. 3. Występowanie nadciśnienia tętniczego wśród osób dorosłych w Polsce (NFZ 2019).

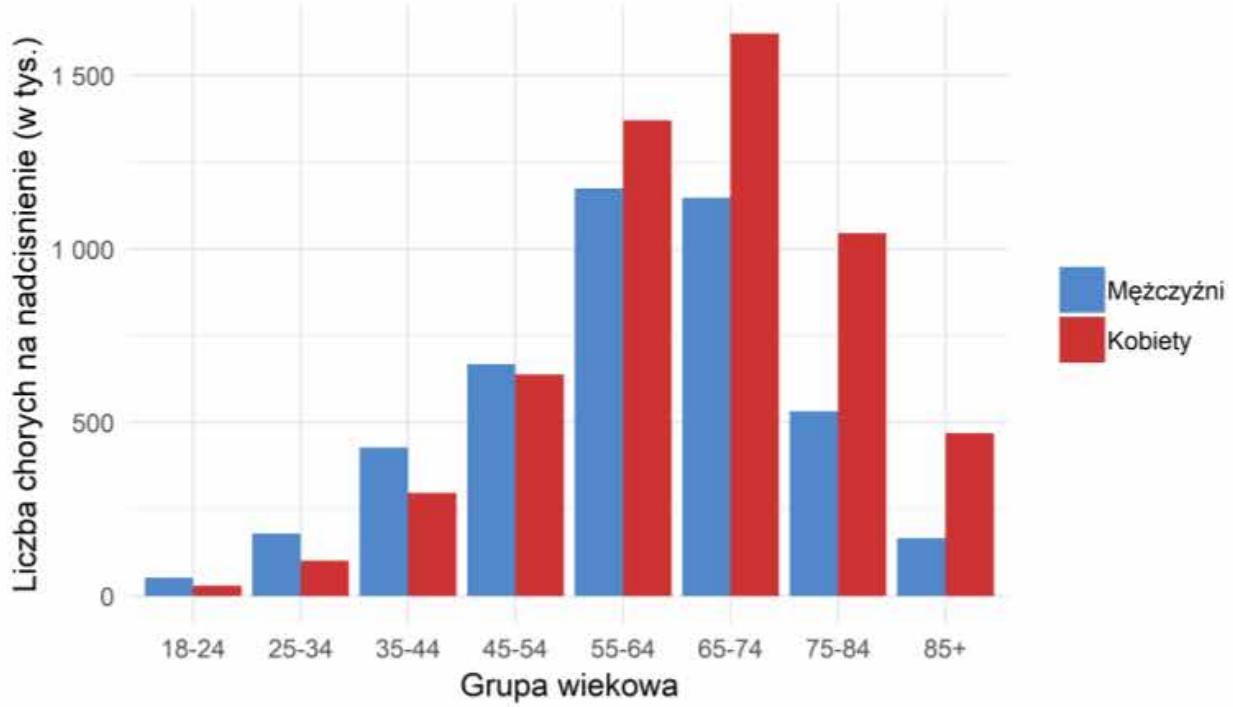
Rok	Liczba chorych (w tys.)	% populacji dorosłych	Współczynnik chorobowości na 1 000 mieszkańców	Standaryzowany współczynnik chorobowości na 1 000 ludności		
				Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
2013	9 731	30,9	309,2	305,2	335,1	272,5
2014	9 844	31,2	312,3	304,1	332,7	273,1
2015	9 907	31,4	314,2	302,0	329,2	272,5
2016	9 960	31,6	315,9	299,6	325,3	271,7
2017	9 988	31,7	316,9	296,9	321,3	270,4
2018	9 925	31,5	315,2	291,6	314,5	266,7

W 2018 r. nadciśnienie tętnicze najczęściej występowało u kobiet w wieku 65-74 lata oraz u mężczyzn w wieku 55-64 lata Rys. 3. Zauważalna jest znaczna różnica pomiędzy płciami w

[3] nie uwzględniono chorych, którzy leczyli nadciśnienie tętnicze w sektorze prywatnym lub nie korzystali ze świadczeń NFZ.

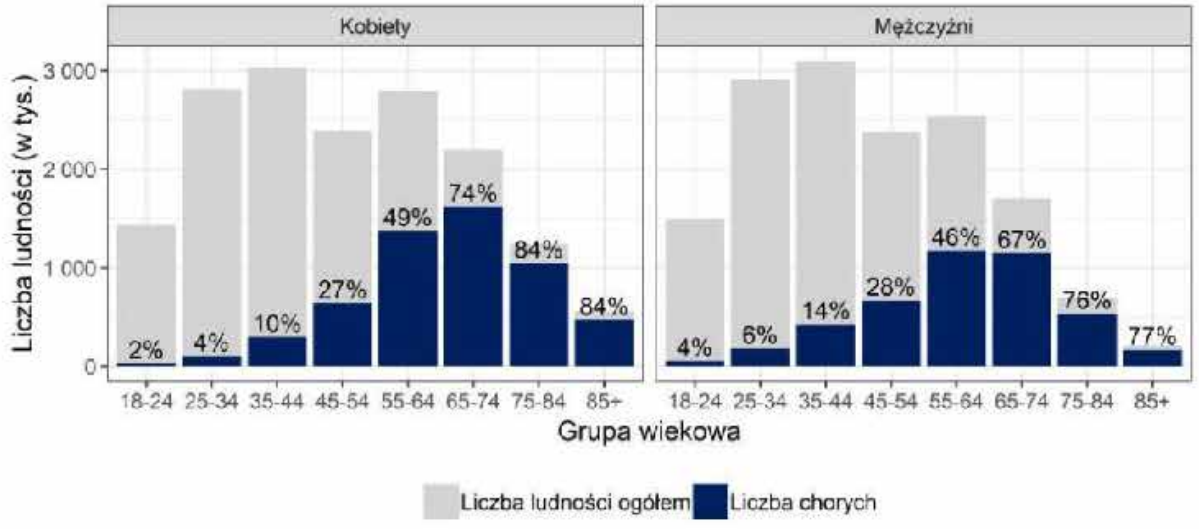
chorobowości w grupach wiekowych 75-84 oraz 85+, co wynika z dłuższego trwania życia kobiet (NFZ 2019).

Rys. 3. Liczba osób chorych na nadciśnienie tętnicze według płci i grup wiekowych w Polsce w 2018 r. (NFZ 2019).



W ujęciu procentowym, w 2018 r. około 84% kobiet w grupach wiekowych 75-84 i 85+ chorowało na nadciśnienie tętnicze. W populacji mężczyzn - ok. 76% w grupie wiekowej 75-84 lata oraz 77% w grupie wiekowej 85+ zmagało się z omawianym schorzeniem - patrz Rys. 4 (NFZ 2019).

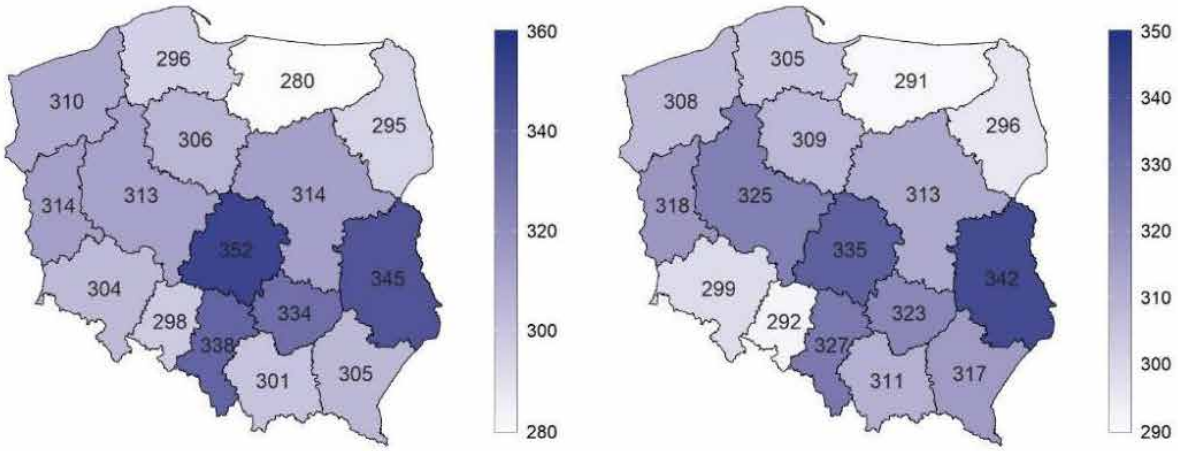
Rys. 4. Liczba i odsetek ludności chorej na nadciśnienie tętnicze według płci i grup wiekowych w Polsce w 2018 r. (NFZ 2019).



Biorąc pod uwagę chorobowość dotyczącą nadciśnienia tętniczego w poszczególnych województwach, największą liczbę chorych powyżej 17. roku życia, pod koniec 2018 roku w

przeliczeniu na liczbę dorosłej ludności odnotowano w województwie łódzkim - surowy współczynnik chorobowości wyniósł 352 chorych na 1 000 dorosłych, a najniższą w województwie warmińsko-mazurskim - współczynnik chorobowości wyniósł 280 chorych na 1 000 dorosłych - patrz Rys. 5. Uwzględniając strukturę ludności według płci i wieku w województwach, najwyższą wartość współczynnika chorobowości odnotowano w województwie lubelskim, gdzie na 1 000 osób dorosłych przypadały 342 osoby chore na NT. Najniższy standaryzowany wiekiem i płcią współczynnik chorobowości odnotowano w województwie warmińsko-mazurskim (291 chorych na 1 000 dorosłych) oraz w województwie opolskim (292 chorych na 1 000 dorosłych; NFZ 2019).

Rys. 5. Współczynnik chorobowości dla nadciśnienia tętniczego według województwa zamieszkania pacjenta w 2018 r. (NFZ 2019).



(a) Surowy **(b)** Standaryzowany

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Ylpio® (telmisartan/indapamid) nie znajduje się w wykazie leków refundowanych i nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych (Obwieszczenie MZ).

Technologię opcjonalną dla leku Ylpio stanowi skojarzenie telmisartanu i indapamidu w identycznych dawkach odpowiednio 80 mg i 2,5 mg (bądź 40 mg i 1,25 mg w przypadku podziału tabletki), odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym Ylpio®. Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie MZ) dostępnych jest wiele różnych opakowań telmisartanu w dawce 80 mg i 40 mg oraz indapamidu w dawce 2,5 mg i 1,5 mg (szczegóły w Obwieszczeniu MZ) - przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidu zawarte w połowie tabletki Ylpio® wywołuje taki sam efekt terapeutyczny jak 1,5 mg indapamidu zawarte w 1 tabletce - komparator dla połowy tabletki Ylpio® stanowi skojarzenie TEL 40 mg + IND 1,5 mg.

Lista aktualnie refundowanych leków, stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce jest długa i obejmuje preparaty finansowane w ramach następujących grup limitowych (Obwieszczenie MZ; NFZ 2019):

- 36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i tiazydopodobne;

- 37.0, Leki moczopędne – pętlowe;
- 38.0, Antagoniści aldosteronu – spironolakton;
- 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego;
- 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego;
- 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny;
- 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil;
- 43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny – diltiazem;
- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone;
- 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone.

Ze środków publicznych finansowane są leki zawierające telmisartan i indapamid w ramach odrębnych preparatów, a także leki zawierające telmisartan w połączeniu z innym diuretykiem tj. hydrochlorotiazydem oraz w połączeniu z amlodypiną. Refundowane są również połączenia indapamidu z innymi lekami antyhipertensyjnymi tj. amlodypiną i perindoprilem (Obwieszczenie MZ).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie leku złożonego telmisartan/indapamid (1 tabletka) oraz terapii skojarzonej telmisartan + indapamid (2 tabletki) u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. W przypadku oceny biorównoważności leku złożonego i terapii skojarzonej uwzględniono możliwość włączenia badań przeprowadzonych u zdrowych ochotników.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym;
- w przypadku badań oceniających biorównoważność leku złożonego i terapii skojarzonej: zdrowi ochotnicy.

Interwencja:

- lek złożony telmisartan/indapamid:
  - cała tabletka, tj. 80 mg/2,5 mg na dobę;
  - pół tabletki, tj. 40 mg/1,25 mg na dobę.

Komparatory:

- terapia skojarzona telmisartan + indapamid:
  - 2 tabletki, tj. 80 mg + 2,5 mg na dobę;
  - 2 tabletki, tj. 40 mg + 1,5 mg na dobę.

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- zmiana wartości ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);
- odpowiedź na leczenie;
- parametry (świadczące o powikłaniach) pozwalające na ocenę stopnia uszkodzenia narządów;
- parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności połączenia telmisartanu i indapamidu w 1 tabletce oraz skojarzenia telmisartanu i indapamidu w 2 osobnych tabletkach;

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane.

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 leku złożonego telmisartan/indapamid w populacji dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w osobnych tabletkach w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. Ponadto nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Poszukiwano badań/opracowań wtórnych, wykazujących cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo leku złożonego telmisartan/indapamid w populacji dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w osobnych tabletkach w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, 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),
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania, w których większość populacji stanowiła populacja inna niż kaukaska;
- w przypadku opracowań wtórnych brak cech przeglądu systematycznego (m.in. brak informacji o przeszukiwanych bazach danych albo przeszukiwanie co najwyżej 1 bazy danych, 1 autor).

3.2 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 19 lipca 2022 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [redacted] W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 4,

Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7 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. Zastosowano zapytania dotyczące leku (*telmisartan, indapamide*) i choroby (*hypertension, high blood pressure*). W związku z niewielką ilością trafień, w przypadku bazy CRD zastosowano jedynie zapytania dotyczące leku.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań pierwotnych i opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną leku złożonego telmisartan/indapamid w analizowanej populacji chorych zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

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

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego telmisartan/indapamid w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 19.07.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Hypertension [mh]	308 514
#2	Hypertension [tw]	539 810
#3	High blood pressure [tw]	16 978
#4	#1 OR #2 OR #3	545 467
#5	Telmisartan [mh]	1 822
#6	Telmisartan [tw]	2 669
#7	“BIBR 277” [tw]	7
#8	#5 OR #6 OR #7	2 669
#9	Indapamide [mh]	1 042
#10	Indapamide [tw]	1 441
#11	“S 1520” [tw] or “SE 1520” [tw]	6
#12	#9 OR #10 OR #11	1 443
#13	#8 AND #12	10
#14	**#4 AND #13**	**8**

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego telmisartan/indapamid w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 19.07.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	‘hypertension’/exp	878 784
#2	‘hypertension’	1 114 343
#3	‘high blood pressure’	32 057
#4	#1 OR #2 OR #3	1 193 924

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#5	'telmisartan'/exp	8 886
#6	'telmisartan'	9 294
#7	'BIBR 277'	47
#8	#5 OR #6 OR #7	9 294
#9	'indapamide'/exp	5 414
#10	'indapamide'	6 241
#11	'S 1520' OR 'SE 1520'	32
#12	#9 OR #10 OR #11	6 258
#13	#8 AND #12	553
#14	**#4 AND #13**	**488**

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego telmisartan/indapamid w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 19.07.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	19 943
#2	Hypertension	71 045
#3	High blood pressure	28 579
#4	#1 OR #2 OR #3	90 068
#5	MeSH descriptor: [Telmisartan] explode all trees	561
#6	Telmisartan	1 408
#7	BIBR 277	8
#8	#5 OR #6 OR #7	1 412
#9	MeSH descriptor: [Indapamide] explode all trees	307
#10	Indapamide	716
#11	S 1520 OR SE 1520	1 760
#12	#9 OR #10 OR #11	2 470
#13	#8 AND #12	57
#14	**#4 AND #13**	**50**

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego telmisartan/indapamid w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 19.07.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH DESCRIPTOR Telmisartan EXPLODE ALL TREES	**0**
#2	Telmisartan	**38**
#3	#1 OR #2	**38**

#4	MeSH DESCRIPTOR Indapamide EXPLODE ALL TREES	7
#5	Indapamide	16
#6	#4 OR #5	16
#7	**#3 AND #6**	3

3.3 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [redacted] Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.4 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla leku złożonego telmisartan/indapamid:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 19 lipca 2022 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 19 lipca 2022 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 19 lipca 2022 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 19 lipca 2022 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 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*),
- AWMSG (*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).

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków [redacted]

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu skali Jadad - patrz aneks 14.1. oraz COCHRANE (Higgins 2011) -patrz aneks 14.2.

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 14.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [redacted] przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [redacted] 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). W ramach dodatkowych dowodów naukowych zamiast OR przedstawiono ryzyko względne RR (ang. *relative risk*). 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 powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności (95%CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego telmisartan/indapamid w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych chorych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w osobnych tabletkach w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z data odcięcia 19 lipca 2022 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania leku złożonego telmisartan/indapamid w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury. Pod uwagę brano publikacje jedynie w języku polskim lub angielskim.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.2.

Do dnia 19.07.2022 r. nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku złożonego telmisartan/indapamid w analizowanej populacji dorosłych chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z wybranym komparatorem, spełniających kryteria włączenia (patrz rozdz. 3.1).

Diagram wg QUOROM/PRISMA (Moher 1999/Moher 2009) przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leku złożonego telmisartan/indapamid oraz terapii skojarzonej telmisartan+indapamid w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących telmisartan/indapamid z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

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 (Moher 1999/Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 6).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku złożonego telmisartan/indapamid z datą odcięcia 19 lipca 2022 r. nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia. Z uwagi na to, do niniejszej analizy włączono badanie RCT (Baraniuc 2018), oceniające biorównoważność leku złożonego telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg z

terapią skojarzoną telmisartan 80 mg + indapamid 2,5 mg w populacji zdrowych ochotników, które zostało dostarczone przez Wnioskodawcę.

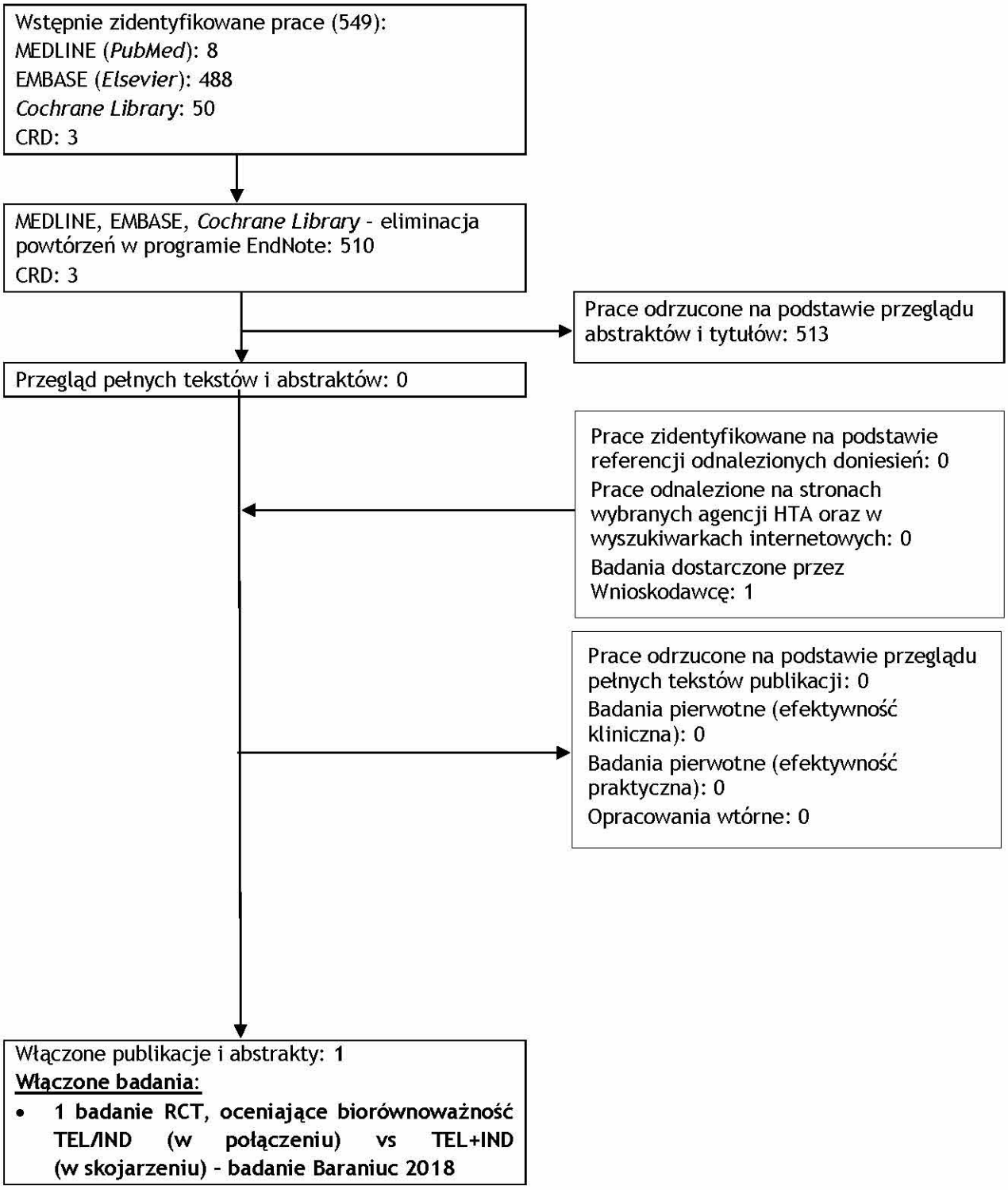
Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych dla leku złożonego telmisartan/indapamid przedstawiono w rozdz. 4.1.

Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej leku złożonego telmisartan/indapamid przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.3.

Rys. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla leku złożonego telmisartan/indapamid w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne, oceniające biorównoważność leku złożonego telmisartan/indapamid oraz terapii skojarzonej telmisartan + indapamid.

Badanie Baraniuc 2018 to otwarte, randomizowane, trójokresowe, trójsekwencyjne, dwukohortowe badanie biorównoważności telmisartanu 80 mg/indapamidu 2,5 mg (formulacja testowa) vs tabletki powlekane telmisartan 80 mg (Micardis®) + indapamid 2,5 mg (Tertensif®) (formulacje referencyjne) [redacted]

[4] Stężenie indapamidu oceniano wyłącznie u pacjentów przypisanych do kohorty 1.

[redacted]

[redacted]

Tab. 9. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
TEL/IND vs TEL+IND							
Baraniuc 2018	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* W badaniu dopuszczony był częściowo replikowany efekt przejścia pomiędzy grupami, przypisana do danej terapii liczba zawiera więc ilość osób uczestniczących w badaniu.

Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. *Intention to treat*)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
TEL/IND vs TEL+IND						
Braniuc 2018	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* W analizowanym badaniu stwierdzono, że włączenie 64 pacjentów powinno być wystarczające, w tym także powinno pozwolić na uwzględnienie możliwości rezygnacji 15% badanych, wahań dotyczących współczynnika zmienności osobniczej i umożliwić potwierdzenie hipotezy o biorównoważności z wystarczającą mocą statystyczną.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona wg skali Jadad oraz zgodnie ze skalą Cochrane - patrz tabele poniżej

Zgodnie z oceną według skali Jadad, badanie Baraniuc 2018 [redacted]

Tab. 11. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
TEL/IND vs TEL+IND					
Baraniuc 2018	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Randomizacja przeprowadzona z zastosowaniem specjalistycznego oprogramowania SAS (ang. *Statistical Analysis System*).

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania [redacted]

Tab. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	[redacted]
Randomizacja	
Ukrycie kodu randomizacji	
Zaślepienie badaczy i pacjentów	
Zaślepienie oceny efektów	
Niekompletność wyników	
Selektywne raportowanie	
Inne czynniki	

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych z badania Baraniuc 2018 włączonego do analizy.

Tab. 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Baraniuc 2018	[redacted]	[redacted]

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.2.4 Charakterystyka populacji

Badanie Baraniuc 2018 dotyczyło oceny biorównoważności telmisartanu/indapamidu z telmisartanem + indapamidem w populacji zdrowych ochotników.

Do badania włączono zdrowych pacjentów w wieku [redacted]

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

Tab. 14. Charakterystyka pacjentów w badaniu Baraniuc 2018.

Badanie Baraniuc 2018	[redacted]
Wiek, lata (SD)	[redacted]
Masa ciała, kg (SD)	[redacted]
Wzrost, cm (SD)	[redacted]
BMI, kg/m^2 (SD)	[redacted]
Rasa kaukaska, n (%)	[redacted]
Mężczyźni, n (%)	[redacted]
Kobiety, n (%)	[redacted]

BMI - wskaźnik masy ciała.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

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

Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych w badaniu Baraniuc 2018 włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
Baraniuc 2018	[redacted]	[redacted]

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

[redacted]

4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa telmisartanu/indapamidu w leczeniu zastępczym nadciśnienia pierwotnego u dorosłych, przeszukiwano listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu.

Podczas przeszukiwania korzystano ze słów kluczowych „telmisartan AND indapamide" i „hypertension" – otrzymano 10 wyników w bazie ClinicalTrials.gov (data odcięcia 19.07.2022 r.), z których żadne nie spełniało kryteriów włączenia dla analizowanego problemu decyzyjnego (patrz rozdz. 3.1).

Rejestr clinicaltrialsregister.eu przeszukiwano dnia 29.07.2022 r. z wykorzystaniem słów kluczowych „telmisartan AND indapamide" oraz rodzaju choroby „hypertension". W wyniku tego przeszukiwania otrzymano 1 wynik w rejestrze clinicaltrails.gov. Odnalezione badanie nie spełniało kryteriów włączenia.

5 Ocena biorównoważności

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne, oceniające biorównoważność telmisartanu/indapamidu (w połączeniu) oraz telmisartanu + indapamidu (w skojarzeniu) w populacji zdrowych ochotników.

W analizie biorównoważności oceniano następujące farmakokinetyczne punkty końcowe:

- C_{max} - maksymalne stężenie leku uzyskane bezpośrednio z danych – bez interpolacji;
- AUC_{0-t} - pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, pobranej w próbkach w czasie 0-t, od czasu - obliczone z zastosowaniem reguły trapezu;
- T_{max} – czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku;
- AUC_{0-inf} - pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi z ekstrapolacją końcowego okresu eliminacji;
- AUC%extra - ekstrapolowana/pozostała powierzchnia $(AUC_{0-inf}-AUC_{0-t})/AUC_{0-inf}*100$;
- MRT - średni czas przebywania leku w organizmie;
- K_{el} - stała szybkości eliminacji;
- $T_{1/2}$ - okres półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej, obliczony jako $0,693/K_{el}$.

Biorównoważność TEL/IND oraz TEL+IND w badaniu Baraniuc 2018 oceniano w populacji ITT złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Badanie obejmowało 3 okresy, podczas których każdy z pacjentów otrzymał 1 raz terapię badaną (TEL/IND) i 2 razy terapię odniesienia (TEL+IND) w odpowiednio wcześniej ustalonej, losowej kolejności.

Tab. 16. Wyniki dotyczące parametrów farmakokinetycznych w badaniu Baraniuc 2018.

Punkt końcowy	Telmisartan			Indapamid		
	TEL/IND	TEL+IND		TEL/IND	TEL+IND	
	N=64	N=64	N=128	N=24	N=24	N=48
C_{max}, ng/ml (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AUC_{o-t}, ng*h/ml (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AUC_{o-inf}, ng*h/ml (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AUC%extra	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
$T_{1/2}$, h (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
MRT, h (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K_{el}, 1/h (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
mediana T_{max}, h (zakres)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

C_{max} - maksymalne stężenie leku uzyskane bezpośrednio z danych - bez interpolacji; AUC_{0-t} - pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, pobranej w próbkach w czasie 0-t, od czasu - obliczone z zastosowaniem reguły trapezu; AUC_{0-inf} - pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi z ekstrapolacją końcowego okresu eliminacji; AUC%extra - ekstrapolowana/pozostała powierzchnia $(AUC_{0-inf}-AUC_{0-t})/AUC_{0-inf}*100$; $T_{1/2}$ - okres półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej, obliczony jako $0,693/K_{el}$; MRT - średni czas przebywania leku w organizmie; K_{el} - stała szybkości eliminacji; T_{max} - czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku; bd - brak danych.

5.1 Maksymalne stężenie leku (C_{max})

[redacted]

Tab. 17. Ocena biorównoważności w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Maksymalne stężenie leku.

Nazwa testu	Parametr	Współczynnik średniej geometrycznej (TEL/IND / TEL+IND)	Dolny 90% CI	Górny 90% CI	Akceptowalny zakres	
					LL%	UL%
Klasyczny 90% CI	C_{max} - telmisartan	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Klasyczny 90% CI	C_{max} - indapamid	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

5.2 Pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC_{0-t})

[redacted]

Tab. 18. Ocena biorównoważności w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC_{0-t}).

Nazwa testu	Parametr	Współczynnik średniej geometrycznej (TEL/IND / TEL+IND)	Dolny 90% CI	Górny 90% CI	Akceptowalny zakres	
					LL%	UL%
Klasyczny 90% CI	AUC_{0-t} - telmisartan	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Nazwa testu	Parametr	Współczynnik średniej geometrycznej (TEL/IND / TEL+IND)	Dolny 90% CI	Górny 90% CI	Akceptowalny zakres	
					LL%	UL%
Klasyczny 90% CI	AUC_{0-t} - indapamid	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CI - przedział ufności; LL - dolna granica przedziału ufności (ang. ***lower limit***); UL - górna granica przedziału ufności (ang. ***upper limit***).

5.3 Czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku (T_{max})

[redacted]

Tab. 19. Ocena biorównoważności w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku (T_{max})

Nazwa testu	Parametr	Wynik testu, istotność statystyczna
Test Wilcoxona dla par obserwacji	T_{max} - telmisartan	[redacted]
	T_{max} - indapamid	[redacted]

5.4 Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi z ekstrapolacją końcowego okresu eliminacji (AUC_{0-inf})

[redacted]

Tab. 20. Ocena biorównoważności w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi z ekstrapolacją końcowego okresu eliminacji (AUC_{0-inf}).

Nazwa testu	Parametr	Testowana wartość (TEL/IND / TEL+IND)	Dolny 90% CI	Górny 90% CI
ANOVA	AUC_{0-inf} - telmisartan	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	AUC_{0-inf} - indapamid	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CI - przedział ufności.

5.5 Średni czas przebywania leku w organizmie (MRT)

[redacted]

Tab. 21. Ocena biorównoważności w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Średni czas przebywania leku w organizmie (MRT).

Nazwa testu	Parametr	Wynik testu, istotność statystyczna
ANOVA	MRT- telmisartan	[redacted]
	MRT - indapamid	[redacted]

5.6 Stała szybkości eliminacji (K_{el})

[redacted]

Tab. 22. Ocena biorównoważności w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Stała szybkości eliminacji (K_{el}).

Nazwa testu	Parametr	Wynik testu, istotność statystyczna
ANOVA	K_{el} - telmisartan	[redacted]
	K_{el} - indapamid	[redacted]

5.7 Okres półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej ($T_{1/2}$)

[redacted]

Tab. 23. Ocena biorównoważności w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Okres półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej ($T_{1/2}$).

Nazwa testu	Parametr	Wynik testu, istotność statystyczna
ANOVA	$T_{1/2}$ - telmisartan	[redacted]
	$T_{1/2}$ - indapamid	[redacted]

6 Ocena bezpieczeństwa

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, oceniające bezpieczeństwo telmisartanu/indapamidu (w połączeniu) oraz telmisartanu + indapamidu (w skojarzeniu) w populacji zdrowych ochotników.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem;
- umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem;
- łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz z leczeniem;
- parametry hematologiczne.

Z uwagi na to, że w przebiegu badania wystąpiło tylko 1 zdarzenie niepożądane, klasyfikowane zgodnie z SOC (ang. *System Organ Classes*) oraz niezwiązane z leczeniem, uznano że powyższe ZN ma znikomy wpływ na jakość niniejszej analizy, w związku z czym nie uwzględniono go.

Bezpieczeństwo stosowania TEL/IND vs TEL+IND w badaniu Baraniuc 2018 oceniano w populacji ITT złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Badanie obejmowało 3 okresy, podczas których każdy z pacjentów otrzymał 1 raz terapię badaną (TEL/IND) i 2 razy terapię odniesienia (TEL+IND) w odpowiednio wcześniej ustalonej, losowej kolejności.

Tab. 24. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas badania Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND.

Zdarzenie niepożądane	TEL/IND, N=64	TEL+IND, N = 128
Łagodne ZN związane z układem nerwowym oraz z leczeniem		
Zawroty głowy, n (%)	[redacted]	[redacted]
Ból głowy, n (%)	[redacted]	[redacted]
Senność, n (%)	[redacted]	[redacted]
Umiarkowane ZN związane z układem nerwowym oraz z leczeniem		
Zawroty głowy, n (%)	[redacted]	[redacted]
Łagodne ZN związane z układem pokarmowym oraz z leczeniem		
Nudności, n (%)	[redacted]	[redacted]
Parametry hematologiczne		
Wzrost stężenia hemoglobiny, n (%)	[redacted]	[redacted]
Wzrost liczby krwinek czerwonych, n (%)	[redacted]	[redacted]
Wzrost hematokrytu, n (%)	[redacted]	[redacted]
Wzrost liczby krwinek białych, n (%)	[redacted]	[redacted]
Wzrost liczby płytek krwi, n (%)	[redacted]	[redacted]

* Oszacowanie intensywności zdarzenia (łagodne/umiarkowane/ciężkie) było niemożliwe, ponieważ badany odmówił udziału w dodatkowych pomiarach dotyczących tego parametru.

6.1 Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem

Analiza bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z układem nerwowym oraz z leczeniem w badaniu Baraniuc 2018 wykazała, że poszczególne ZN zachodziły ze zbliżoną częstością w grupie TEL/IND oraz TEL+IND:

- zawroty głowy: [redacted]
- ból głowy: [redacted]
- senność: [redacted]

Tab. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem.

Zdarzenie niepożądane	ni (%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zawroty głowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ból głowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Senność	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rys. 7. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem (OR).

Rys. 8. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem (RD).

6.2 Umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem

Zgodnie z analizą bezpieczeństwa, dotyczącą umiarkowanych zdarzeń niepożądanych związanych z układem nerwowym oraz z leczeniem, zawroty głowy występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach: [redacted]

Tab. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem.

Zdarzenie niepożądane	ni (%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zawroty głowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rys. 9. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem (OR).

Rys. 10. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem (RD).

6.3 Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz z leczeniem

Analiza bezpieczeństwa, dotycząca łagodnych zdarzeń niepożądanych związanych z układem pokarmowym oraz z leczeniem w badaniu Baraniuc 2018 wykazała, że nudności zachodziły ze zbliżoną częstością w grupie TEL/IND i TEL+IND:

Tab. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz z leczeniem.

Zdarzenie niepożądane	ni (%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nudności							

Rys. 11. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz z leczeniem (OR).

Rys. 12. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz z leczeniem (RD).

6.4 Parametry hematologiczne

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa, dotyczącej parametrów hematologicznych, ocenianych w badaniu Baraniuc 2018, wszystkie z parametrów występowały ze zbliżoną częstością w grupie TEL /IND oraz TEL+IND. Oceniano:

- wzrost stężenia hemoglobiny:
- wzrost liczby krwinek czerwonych:
- wzrost hematokrytu:
- wzrost liczby krwinek białych:
- wzrost liczby płytek krwi:

Tab. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Parametry hematologiczne.

Zdarzenie niepożądane	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Wzrost stężenia hemoglobiny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wzrost liczby krwinek czerwonych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wzrost hematokrytu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wzrost liczby krwinek białych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wzrost liczby płytek krwi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rys. 13. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Parametry hematologiczne (OR).

Rys. 14. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Parametry hematologiczne (RD).

7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie telmisartanu/indapamidu w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 19 lipca 2022 r. (patrz rozdz. 3.2).

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań efektywności praktycznej dla leku złożonego telmisartan/indapamid stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 14.3. (brak badań oceny efektywności praktycznej).

8 Dowody dodatkowe

Z powodu braku jakichkolwiek dowodów klinicznych (badań klinicznych, badań efektywności praktycznej, opracowań wtórnych) umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie TEL/IND z TEL+IND w analizowanej populacji chorych zdecydowano o włączeniu dodatkowych dowodów naukowych, umożliwiających porównanie analizowanych interwencji z szerszej perspektywy:

- porównanie leków złożonych i terapii skojarzonych w osobnych tabletkach zawierających te same substancje czynne, pod względem przestrzegania zaleceń lekarskich i wytrwałości w realizowaniu planu terapeutycznego (*compliance, persistence, adherence*);
- porównanie indapamidu i hydrochlorotiazydu na podstawie zidentyfikowanych opracowań wtórnych.

8.1 Porównanie leków złożonych oraz terapii skojarzonych

W większości wytycznych klinicznych, w tym m.in. PTNT 2019, leki złożone są preferowane względem terapii skojarzonych w osobnych tabletkach, ponieważ stosowanie produktu złożonego w leczeniu nadciśnienia tętniczego związane jest z podniesieniem komfortu pacjenta, a mniejsza liczba tabletek i wygoda dawkowania, przekładają się na poprawę szeroko pojętej współpracy pacjenta z lekarzem (*adherence*), zarówno mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (*compliance*), jak i wytrwałością terapeutyczną (*persistance*), co pozwala na dalsze zwiększenie skuteczności leczenia hipotensyjnego (PTNT 2019).

Zidentyfikowano 2 zlecenia, gdzie podstawą wydania pozytywnej rekomendacji AOTMiT było porównanie leków złożonych i terapii skojarzonych (innych niż technologie wnioskowane) pod względem *compliance, persistence i adherence*.

Zlecenie nr 105/2017

W zleceniu nr 105/2017, w celu oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych złożonych (ang. *Fixed-Dose Combinations*, FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (ang. *Free-Equivalent Combinations*, FEC) w terapii skojarzonej (nazywanej politerapią) w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uwzględniono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą - Bangalore 2007, Gupta 2010, Sherill 2011, uzupełnione o nowe badania, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach ww. przeglądów systematycznych.

Metaanaliza przeprowadzona na podstawie badań retrospektywnych kohortowych wykazała, że **istotnie statystycznie lepiej do zaleceń lekarza[5] stosują się pacjenci przyjmujący**

[5] Stosowanie się do zaleceń lekarza (ang. *compliance/adherence*) zdefiniowano jako średnią wartość MPR (współczynnik przyjmowania leku; ang. *Medicine Possession Ratio*; oszacowany na podstawie liczby dni przyjmowania leku między otrzymanie kolejnych recept) lub PDC (ang. *Proportion of Days*

złożone produkty lecznicze (FDC) (ang. *compliance/adherence*) w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej: MD= 14,26 [95%CI: 10,41; 18,1]*, p<0,0001.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do odsetka pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia między pacjentami przyjmującymi złożone produkty lecznicze (FDC) i chorymi otrzymującymi produkty lecznicze w odrębnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej, gdy metaanaliza obejmowała jedynie badania retrospektywne kohortowe: OR=1,86 [95%CI: 0,99; 3,51], p=ns.

Metaanaliza przeprowadzona na podstawie badań eksperymentalnych i obserwacyjnych wykazała, że **istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów przyjmujących złożone produkty lecznicze (FDC) stosował się do zaleceń leczenia** (ang. *compliance/adherence*) w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej: OR= OR=2,02 [95%CI: 1,08; 3,78], p=0,0237.

Metaanaliza przeprowadzona na podstawie retrospektywnych badań kohortowych wykazała, że stosowanie terapii w postaci FDC w porównaniu do FEC wiąże się z **istotnym statystycznie większym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*)**: OR=2,09 [95%CI: 1,38; 3,17]*, p<0,05.

Metaanaliza przeprowadzona na podstawie badań klinicznych - badań prospektywnych ogółem (zarówno RCT jak i nonRCT) wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów, przyjmujących terapię w postaci FDC oraz FEC w zakresie redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych: MD=-4,15 [95%CI: -9,82; 1,53], p=ns. Analogiczny wniosek dotyczył badań RCT i nonRCT analizowanych osobno:

- metaanaliza badań non-RCT: MD=-6,09 [95%CI: -14,75; 2,57], p=ns;
- metaanaliza badań RCT: MD=-2,37 [95%CI: -8,74; 4,01], p=ns.

Warto zauważyć również, że pod względem klinicznym stosowanie złożonych produktów leczniczych (FDC) w porównaniu do produktów podawanych w postaci skojarzenia (FEC) wiąże się z większą redukcją ciśnienia krwi.

Metaanaliza dotycząca normalizacji ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego i rozkurczowego) wykazała, że prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego krwi było porównywalne w grupach stosujących terapię w postaci FDC i FEC: OR=1,30 [95%CI: 0,98; 1,71], p=ns. Warto nadmienić jednak, że **pod względem klinicznym stosowanie złożonych produktów leczniczych wiąże się z około 30% poprawą w zakresie uzyskiwania normalizacji ciśnienia krwi w porównaniu do produktów leczniczych poddawanych w oddzielnych preparatach.**

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy (biorącej pod uwagę badania nonRCT, RCT i badania kliniczne łącznie) wykazano, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest porównywalne w grupach leczonych preparatami w postaci FDC i FEC:

- metaanaliza badań non-RCT: OR=0,66 [95%CI: 0,42; 1,04], p=ns;
- metaanaliza badań RCT: OR=0,99 [95%CI: 0,62; 1,59], p=ns.

Covered; iloraz liczby dni, w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów i liczby dni trwania okresu obserwacji).

- metaanaliza badań klinicznych (ogółem): OR=0,8 [95%CI: 0,58; 1,11], p=ns.

Tab. 29. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej - analizy w zleceniu nr 105/2017.

	Parametr	Wartość p
Stosowanie się do zaleceń lekarza#		
Metaanaliza badań kohortowych	MD=14,26 [95%CI: 10,41; 18,1]*	<0,0001*
Odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/adherence*) - pacjenci z MPR≥0,8 lub PDC≥0,8		
Metaanaliza badań kohortowych	OR=1,86 [95%CI: 0,99; 3,51]	ns
Metaanaliza (ogółem)	OR=2,02 [95%CI: 1,08; 3,78]*	0,0273*
Wytrwałość stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*)		
Metaanaliza badań kohortowych	OR=2,09 [95%CI: 1,38; 3,17]*	<0,05*
Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych^		
Metaanaliza badań non-RCT	MD=-6,09 [95%CI: -14,75; 2,57]	ns*
Metaanaliza badań RCT	MD=-2,37 [95%CI: -8,74; 4,01]	ns**
Metaanaliza badań prospektywnych ogółem	MD=-4,15 [95%CI: -9,82; 1,53]	ns**
Normalizacja ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego i rozkurczowego)		
Metaanaliza badań klinicznych	OR=1,30 [95%CI: 0,98; 1,71]^	ns**
Zdarzenia niepożądane		
Metaanaliza badań nonRCT	OR=0,66 [95%CI: 0,42; 1,04]*	ns*
Metaanaliza badań RCT	OR=0,99 [95%CI: 0,62; 1,59]*	ns*
Metaanaliza badań klinicznych (ogółem)	OR=0,8 [95%CI: 0,58; 1,11]*	ns*

Stosowanie się do zaleceń lekarza (ang. ***compliance/adherence***) zdefiniowano jako średnią wartość MPR (współczynnik przyjmowania leku; ang. ***Medicine Possession Ratio***; oszacowany na podstawie liczby dni przyjmowania leku między otrzymanie kolejnych recept) lub PDC (ang. ***Proportion of Days Covered***; iloraz liczby dni, w czasie których lek był przyjmowany przez pacjentów i liczby dni trwania okresu obserwacji)* Wartości obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; ** wartości p określone przez autorów analizy na podstawie przedziału ufności parametru OR; ^wartości podane w publikacjach referencyjnych

Podsumowując, w zleceniu nr 105/2017, dotyczącym oceny produktu leczniczego Candezek Combi® (produkt złożony: kandesartan cyleksetylu + amlodypina, kapsułki twarde) wykazano, że **stosowanie produktu złożonego w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest związane z istotnym statystycznie wzrostem współpracy pacjenta z lekarzem, a także wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych** w porównaniu do stosowania składników produktu złożonego podawanych w osobnych preparatach w terapii skojarzonej. Odnotowano także trend na korzyść terapii z zastosowaniem FDC w przypadku punktów końcowych skorelowanych ze stopniem stosowania się do zaleceń lekarza (redukcja skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego krwi).

Zlecenie nr 95/2018

W Analizie Klinicznej wchodzącej w skład zlecenia nr 95/2018 dokonano oceny wpływu stosowania terapii jednotabletkowej (FDC) na stopień przestrzegania zaleceń lekarskich oraz zwiększenia efektów terapeutycznych w porównaniu z tą samą terapią, realizowaną z zastosowaniem osobnych tabletek, zawierających substancje czynne wchodzące w skład FDC lub standardową opieką lekarską (SO). W tym celu posłużono się opracowaniami wtórnymi.

Na podstawie odnalezionych metaanaliz wykazano, że **terapia z zastosowaniem FDC w porównaniu do terapii z zastosowaniem SO przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy stopnia adherencji** (metaanaliza Webster 2016: RR=1,58 [95%CI: 1,32; 1,90], p<0,001; metaanaliza Rash 2014: SMD=0,38 [95%CI: 0,22; 0,55]). Dodatkowo wykazano, że **terapia FDC w porównaniu do SO przyczynia się do istotnej statystycznie:**

- **redukcji SBP** (metaanaliza Webster 2016; MD=-2,46 mm Hg [95%CI: -4,55; -0,37], p<0,05);
- **redukcji stężenia LDL** (metaanaliza Webster 2016: MD=-0,09 mmol/l [95%CI: -0,18; 0,00], p<0,05).

Nie dowiedziono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu, zdarzeń sercowo naczyniowych (ang. *cardiovascular*, CV) czy zmiany jakości życia pacjentów.

Metaanaliza przeprowadzona przez autorów Analizy Klinicznej wykazała, że **stosowanie FDC w porównaniu do SO lub terapii wielolekowej z wykorzystaniem tych samych substancji aktywnych przynosi istotną statystycznie korzyść w zakresie:**

- **zwiększenia prawdopodobieństwa adherencji terapeutycznej** (4 RCT: 75% vs 55%; RR = 1,39 [95%CI: 1,27; 1,52], p<0,05 w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD);
- **większej redukcji SBP** (5 RCT: WMD = -2,01 mm Hg [95%CI: -3,06; -0,96], p<0,05 w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD; 1 RCT:WMD = -5,8 mm Hg [95%CI: -8,0; -3,5], p<0,05 w populacji pacjentów z NT i dyslipidemią),
- **większej redukcji DBP** (4 RCT: WMD = -1,30 mm Hg [95%CI: -2,43; -0,17], p<0,05 w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD; 1 RCT: WMD = -3,2 mm Hg [95%CI: -4,4; -1,9], p<0,05 w populacji pacjentów z NT i dyslipidemią).

Autorzy Analizy Klinicznej wykazali również, że ryzyko wystąpienia zgonu, zgonu CV, czy zdarzeń CV było porównywalne pomiędzy strategią FDC a SO oraz terapiami wielolekowymi. **Stosowanie terapii FDC przyczynia się do poprawy ogólnego stanu zdrowia mierzonego przy pomocy skali VAS kwestionariusza EQ-5D** (2 RCT: WMD = 2,31 [95%CI: 0,88; 3,75]).

W przypadku parametrów odnoszących się do bezpieczeństwa ryzyko wystąpienia ZN, ZN prowadzących do utraty z badania oraz ciężkich ZN było zbliżone w grupach stosujących terapię w postaci FDC oraz leków w osobnych tabletkach lub SO w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD:

- ZN ogółem (1 RCT: 35% vs 32%; RR = 1,09 [95%CI: 0,89; 1,34], p=ns);
- ZN prowadzących do utraty z badania (1 RCT: 4% vs 4%; RR = 1,06 [95%CI: 0,51; 2,23], p=ns);
- ciężkie ZN (4 RCT: 20% vs 18%; RR = 1,11 [95%CI: 0,99; 1,25], p=ns).

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

przedmiotowej populacji wcześniej skutecznie leczonej terapią skojarzoną z osobnych preparatów.

Tab. 30. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej lub opieki standardowej - analizy w zleceniu nr 95/2018.

Rodzaj analizy	Parametr	Wartość p
Poprawa stopnia adherencji		
Metaanaliza	RR=1,58 [95%CI: 1,32; 1,90]	<0,001
Metaanaliza autorów AK nr 95/2018*	RR = 1,39 [95%CI: 1,27; 1,52]	<0,05
Redukcja SBP		
Metaanaliza	MD=-2,46 mm Hg [95%CI: -4,55; -0,37]	<0,05
Metaanaliza autorów AK nr 95/2018*	WMD = -2,01 mm Hg [95%CI: -3,06; -0,96]	<0,05
Analiza autorów AK nr 95/2018**	WMD = -5,8 mm Hg [95%CI: -8,0; -3,5]	<0,05
Redukcja LDL		
Metaanaliza	MD=-0,09 mmol/l [95%CI: -0,18; 0,00]	<0,05
Redukcja DBP		
Metaanaliza autorów AK nr 95/2018*	WMD = -1,30 mm Hg [95%CI: -2,43; -0,17]	<0,05
Analiza autorów AK nr 95/2018**	WMD = -3,2 mm Hg [95%CI: -4,4; -1,9]	<0,05
ZN ogółem		
Analiza autorów AK nr 95/2018	RR = 1,09 [95%CI: 0,89; 1,34]	ns
ZN prowadzące do utraty z badania		
Analiza autorów AK nr 95/2018	RR = 1,06 [95%CI: 0,51; 2,23]	ns
Ciężkie ZN		
Metaanaliza autorów AK nr 95/2018	RR = 1,11 [95%CI: 0,99; 1,25]	ns

* W populacji pacjentów z wysokim ryzykiem CV i/lub ustaloną CVD; ** w populacji pacjentów z NT i dyslipidemią.

Podsumowując wyniki analizy przeprowadzonej w zleceniu nr 95/2018 (lek Valarox; walsartan/rozuwastatyna), dotyczącej porównania terapii jednotabletkowej z terapią realizowaną z zastosowaniem osobnych tabletek, zawierających substancje czynne wchodzące w skład FDC lub opieki standardowej, wykazały że jednotabletkowe połączenie substancji czynnych o działaniu hipotensyjnym lub hipolipemizującym może przyczynić się do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich w stosunku do przyjmowania tych samych leków w postaci odrębnych tabletek. Połączenia jednotabletkowe zawierające leki hipotensyjne i hipolipemizujące są dobrze tolerowane przez pacjentów, a profil bezpieczeństwa takich interwencji jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa terapii konwencjonalnej.

8.2 Porównanie indapamidu z hydrochlorotiazydem

Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych nie jest dostępny żaden lek złożony zawierający w swoim składzie telmisartan i indapamid. Spośród refundowanych leków złożonych z telmisartanu i diuretyku dostępne jest jedynie połączenie

telmisartan/hydrochlorotiazyd, natomiast nie ma żadnych dostępnych leków złożonych, zawierających w swoim składzie indapamid i sartan (Obwieszczenie MZ).

W związku z powyższym, w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono porównanie indapamidu i hydrochlorotiazydu, w celu wykazania potencjalnych przewag technologii wnioskowanej składającej się z telmisartanu i indapamidu nad technologią obecnie refundowaną złożoną również z telmisartanu, ale zawierającą inny diuretyk - hydrochlorotiazyd. W tym celu przeszukano bazę PubMed pod kątem zidentyfikowania przeglądów systematycznych i metaanaliz porównujących diuretyki tiazydopodobne i tiazydowe, w szczególności - indapamid vs hydrochlorotiazyd.

Zidentyfikowane badania jednoznacznie wskazują na większą skuteczność indapamidu w redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do hydrochlorotiazydu. Ponadto, wykazano znacznie większe działanie kardioprotekcyjne (istotnie statystycznie mniejsza częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych i większa redukcja masy lewej komory serca) i nefroprotekcyjne (wzrost klirensu kreatyniny vs spadek klirensu kreatyniny) indapamidu w porównaniu do hydrochlorotiazydu. Jedynie wyniki dotyczące wpływu omawianych leków na efekty metaboliczne, takie jak stężenie potasu, sodu, kwasu moczowego, glukozy czy cholesterolu wydają się być porównywalne w obu grupach.

Należy zauważyć, że większość zidentyfikowanych opracowań wtórnych charakteryzowała się niską lub bardzo niską jakością - najbardziej powszechnym brakiem był brak opisu badań wykluczonych z przeglądu wraz z opisem przyczyny odrzucenia, niewystarczający opis badań włączonych (w tym brak przedstawienia źródeł finansowania), brak oceny ryzyka błędu, jak również brak wyjaśnienia dla włączania poszczególnych typów badań. Szczegółowe opracowanie zidentyfikowanych opracowań wtórnych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 31. Porównanie indapamidu i hydrochlorotiazydu - podsumowanie włączonych opracowań wtórnych.

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
Roush 2018	Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa, których celem było porównanie HCTZ z IND, CTDN oraz HCTZ w połączeniu z lekami oszczędzającymi potas	PubMed, Cochrane, Scopus, clinicaltrials.gov, wcześniejsze metaanalizy	Badania trwające od 8 tygodni do 1 roku raportujące zmianę LVM	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	HCTZ, IND, CTDN, triamteren/HCTZ, amiloryd/HCTZ, spironolatkon/HCTZ, spironolakton, eplerenon, kanrenon vs inny diuretyk, BB, CCB, ACEI, ARB	IND vs HCTZ, MD [95% CI] % redukcja LVM: czas trwania badania 0,15-1 rok -7,517 [-12,710; -2,324], p<0,01 czas trwania badania 0,5-1 rok -7,363 [-12,763; -1,963], p<0,01	IND powodował istotnie statystycznie większą redukcję masy lewej komory serca w porównaniu do HCTZ.
Roush 2015	Przegląd systematyczny i metaanaliza, których celem było bezpośrednie porównanie HCTZ z IND i CTDN u chorych z nadciśnieniem tętniczym	PubMed, Embase, CENTRAL	RCTs w języku angielskim raportujące zmianę SBP, efekty metaboliczne lub zdarzenia sercowo-naczyniowe	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	HCTZ vs IND, HCTZ vs CTDN	IND vs HCTZ, MD [95% CI] Zmiana SBP (mmHg): -5,130 [-8,657; -1,602], p=0,004 Zmiana stężenia potasu (mEq/l): -0,054 [-0,296; 0,188], p=ns Zmiana stężenia sodu (mEq/l): 1 [-1; 3], p=ns Zmiana stężenia kreatyniny (mg/dl): 0,1 [-0,1; 0,2], p=ns Zmiana stężenia glukozy (mg/dl): 4 [-3; 11], p=ns Zmiana stężenia cholesterolu (mg/dl): -5 [-17; 7], p=ns Zmiana stężenia kwasu moczowego (mg/dl): -0,2 [-0,7; 0,4], p=ns	IND powodował istotnie statystycznie większą redukcję SBP w porównaniu do HCTZ. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem wpływu IND i HCTZ na efekty metaboliczne (stężenie potasu, sodu, kreatyniny, glukozy, cholesterolu i kwasu moczowego).

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
Liang 2017	Przegląd systematyczny i metaanaliza, których celem było porównanie diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.	PubMed, Embase, Google Scholar, Science Direct, metaRegister of Controlled Trials, CENTRAL	RCTs lub podwójnie zaślepione badania kontrolowane	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne, w tym IND i HCTZ	IND vs HCTZ, MD [95% CI] Redukcja SBP B1: -10,05 [-19,99; -0,11] B2: -3,00 [-5,89; -0,11] B3: -12,00 [-22,46; -1,54] Redukcja DBP: B1: 0,40 [-3,80; 4,60], p=ns B2: -3,00 [-4,61; -1,39], p<0,05 B3:-6,00 [-11,56; -0,44], p<0,05 B4: -0,30 [-1,48, 0,88], p=ns Częstość hiponatremii: -0,14 [-0,57; 0,30], p=ns Zmiana stężenia cholesterolu: B1: 0,03 [-0,42; 0,48], p=ns B3: 0,00 [-0,73; 0,73], p=ns Zmiana stężenia glukozy: B1: 0,08 [-0,57; 0,73], p=ns B2: 0,50 [0,36; 0,64], p<0,05 B3: -0,10 [-0,80; 0,60], p=ns	IND powodował istotnie statystycznie większą redukcję SBP w porównaniu do HCTZ, dodatkowo w 2 badaniach wykazano przewagę IND w redukcji DBP, a w pozostałych 2 badaniach - brak istotnych różnic. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami IND i HCTZ w częstości występowania hiponatremii, jak również zmianie stężenia cholesterolu i glukozy we krwi (1 badanie na korzyść HCTZ).
Musini 2014	Przegląd systematyczny i metaanaliza, których celem była ocena wpływu diuretyków na redukcję ciśnienia krwi, częstość	CENTRAL, Medline, Embase, Clinicaltrials.gov z datą odcięcia luty 2014	RCTs	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne w monoterapii vs placebo	IND 2,5 mg/d vs HCTZ 25 mg/d* Redukcja SBP: -11,94 vs -6,00 Redukcja DBP: -5,32 vs -3,28 Przerw. leczenia z powodu ZN: 1,06 vs 0,60 Stężenie potasu (mmol/l):	IND powodował większą redukcję SBP i DBP w porównaniu do HCTZ, ale obserwowano też częstsze przerwanie leczenia z powodu ZN. Nie obserwowano

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
	występowania zdarzeń niepożądanych oraz niepożądanych efektów metabolicznych.					-0,41 vs -0,30 Stężenie kwasu moczowego: 52,33 vs 47,15 Stężenie glukozy (mmol/l): 0,34 vs 0,01	istotnych różnic w częstości występowania efektów metabolicznych.
Chen 2015	Przegląd systematyczny i metaanaliza, których celem była ocena efektu kardioprotekcyjnego diuretyków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.	PubMed, Embase od 1 stycznia 1970 do 1 sierpnia 2014 r.	RCTs	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne vs placebo lub aktywny komparator	IND vs HCTZ Zdarzenia sercowe: 0,68 vs 0,89 Choroba wieńcowa serca: 0,74 vs 1,46 Niewydolność serca: 0,37 vs 0,31 Udar: 0,72 (IND)	Wyniki badania wskazują na mniejszą częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych diuretykami tiazydopodobnymi (w tym indapamidem) w porównaniu do diuretyków tiazydowych, w tym HCTZ.
Griffin 2012	Przegląd systematyczny, którego celem była ocena właściwości nefroprotekcyjnych leków przecinadciśnieniowych.	Medline z datą odcięcia styczeń 2012 r.	RCTs	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	Leki przeciwnadciśnieniowe, w tym diuretyki (w tym IND i HCTZ), BB, CCB, ACEI, ARB, inhibitory reniny	IND vs HCTZ Klirens kreatyniny: +28,5% vs -17,4%	IND wykazuje działanie nefroprotekcyjne, znacznie większe w porównaniu do nefrotoksycznego HCTZ u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i umiarkowanym nadciśnieniem.
Baguet 2007**	Przegląd systematyczny i	PubMed od 1 stycznia 1973 r.	RCTs	Pacjenci z	Diuretyki (w tym IND i HCTZ), BB,	IND vs HCTZ, MD [95% CI] Redukcja SBP:	IND powodował większą redukcję

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
	metaanaliza, której celem była ocena wpływu różnych leków przeciwnadciśnieniowych na redukcję ciśnienia tętniczego.	do 25 maja 2007 r.		nadciśnieniem tętniczym	CCB, ACEI, ARB, inhibitor reninowy - tylko monoterapia	-22,2 vs -17,3 Redukcja DBP: -11,7 vs -10,7	SBP i DBP w porównaniu do HCTZ.

* zgodnie z publikacją Roush 2015 indapamid w dawce 2,5 mg/d odpowiada hydrochlorotiazydowi w dawce 25 mg/d; ** aktualizacja przeglądu Baguet 2005 - w obu publikacjach przedstawiono takie same wyniki dla IND i HCTZ.

ACEI - inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB - antagonista receptora angiotensyny; BB - beta-bloker; CCB - bloker kanału wapniowego; CTDN - chlortalidon; DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi; HCTZ - hydrochlorotiazyd; IND - indapamid; LVM - masa lewej komory serca; SBP - skurczowe ciśnienie krwi; ZN - zdarzenia niepożądane.

Tab. 32. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Roush 2018	Roush 2015	Liang 2017	Musini 2014	Chen 2015	Griffin 2012	Baguet 2007
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak	Nie	Nie
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Roush 2018	Roush 2015	Liang 2017	Musini 2014	Chen 2015	Griffin 2012	Baguet 2007
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak	Nie podano*	Nie podano*	Tak	Tak	Nie podano*	Nie podano*
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak	Nie podano*	Nie podano*	Tak	Tak	Nie podano*	Nie podano*
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Roush 2018	Roush 2015	Liang 2017	Musini 2014	Chen 2015	Griffin 2012	Baguet 2007
interpretowania/omawiania wyników przeglądu?							
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiejkolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie") i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Ogólna ocena	**Niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Wysoka**	**Niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**

* wskazano co najmniej 2 autorów przeglądu, ale nie podano, czy selekcja badań i/lub ekstrakcja danych została powtórzona.

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA, FDA i WHO dla telmisartanu i indapamidu.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) - dostęp 19.07.2022 r. - nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania telmisartanu i indapamidu.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla telmisartanu i indapamidu (EMA) — dostęp 19.07.2022 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących telmisartan oraz indapamid odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2022) prowadzonej przez EMA - dostęp 19.07.2022 r.

Tab. 33. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących telmisartan.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby:			Łącznie
	wykonujące zawody medyczne	niewykonujące zawodów medycznych	nieprzypisane do żadnej z grup	
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	186	13	0	199
Zaburzenia serca	466	136	3	605
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	22	2	0	24
Zaburzenia ucha i błędnika	79	59	3	141
Zaburzenia endokrynologiczne	72	4	0	76
Zaburzenia oka	137	80	1	218
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	649	279	3	931
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 004	445	11	1 460
Zaburzenia wątroby	272	26	1	299

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby:			Łącznie
	wykonujące zawody medyczne	niewykonujące zawodów medycznych	nieprzypisane do żadnej z grup	
Zaburzenia układu immunologicznego	96	25	1	122
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	267	120	1	388
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	401	186	1	588
Nieprawidłowe wyniki badań	751	317	6	1 074
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	509	69	5	583
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	425	239	3	667
Choroby nowotworowe	131	58	0	189
Zaburzenia układu nerwowego	867	394	5	1 266
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	30	10	0	40
Problemy związane z produktem	108	54	0	162
Zaburzenia psychiczne	311	156	1	468
Zaburzenia nerek i układu moczowego	508	105	3	616
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	78	29	0	107
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	524	243	3	770
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	752	192	5	949
Okoliczności społeczne	17	7	0	24
Procedury chirurgiczne i medyczne	33	20	0	53
Zaburzenia naczyniowe	572	249	1	822
Łącznie	4 454	1 409	20	5 883

Źródło: *EMA European Database of ADR*; dostęp 19.07.2022 r.

Tab. 34. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących indapamid.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby:			Łącznie
	wykonujące zawody medyczne	niewykonujące zawodów medycznych	nieprzypisane do żadnej z grup	
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	148	9	7	164
Zaburzenia serca	335	67	13	415
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	11	4	1	16
Zaburzenia ucha i błędnika	63	31	1	95
Zaburzenia endokrynologiczne	83	6	2	91
Zaburzenia oka	79	51	2	132
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	580	144	15	739

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby:			Łącznie
	wykonujące zawody medyczne	niewykonujące zawodów medycznych	nieprzypisane do żadnej z grup	
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	744	230	17	991
Zaburzenia wątroby	103	10	8	121
Zaburzenia układu immunologicznego	49	19	0	68
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	140	46	3	189
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	318	75	2	395
Nieprawidłowe wyniki badań	487	150	10	647
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 810	110	61	1 981
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	238	99	6	343
Choroby nowotworowe	43	12	0	55
Zaburzenia układu nerwowego	782	205	21	1 008
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	5	1	0	6
Problemy związane z produktem	24	18	0	42
Zaburzenia psychiczne	288	74	8	370
Zaburzenia nerek i układu moczowego	407	57	10	474
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	21	14	0	35
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	210	80	5	295
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	467	118	9	594
Okoliczności społeczne	8	15	0	23
Procedury chirurgiczne i medyczne	11	10	0	21
Zaburzenia naczyniowe	386	83	6	475
Łącznie	3 634	619	103	4 356

Źródło: *EMA European Database of ADR*; dostęp 19.07.2022 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) - dostęp 19.07.2022 r. - nie odnaleziono doniesień dotyczących bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem telmisartanu i indapamidu.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższych tabelach przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących telmisartan oraz indapamid odnalezione w bazie

VigiAccess™ (WHO-UMC 2021) prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 19.07.2022 r.

Tab. 35. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących telmisartan.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	204
Zaburzenia serca	933
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	16
Zaburzenia ucha i błędnika	350
Zaburzenia endokrynologiczne	48
Zaburzenia oka	420
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 489
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	3 024
Zaburzenia wątroby	222
Zaburzenia układu immunologicznego	207
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	531
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	751
Nieprawidłowe wyniki badań	1 406
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 015
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 325
Choroby nowotworowe	226
Zaburzenia układu nerwowego	3 064
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	26
Problemy związane z produktem	566
Zaburzenia psychiczne	748
Zaburzenia nerek i układu moczowego	863
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	125
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1 466
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 131
Sytuacje społeczne	35
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	72
Zaburzenia naczyniowe	1 388
Łączna liczba raportów	**14 216**

Źródło: *WHO Uppsala Monitoring Center*; dostęp 19.07.2022 r.

Tab. 36. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących indapamid.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	255
Zaburzenia serca	707
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	11
Zaburzenia ucha i błędnika	229
Zaburzenia endokrynologiczne	96

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia oka	261
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 243
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 021
Zaburzenia wątroby	207
Zaburzenia układu immunologicznego	152
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	141
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	313
Nieprawidłowe wyniki badań	746
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 161
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	625
Choroby nowotworowe	36
Zaburzenia układu nerwowego	2 332
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	6
Problemy związane z produktem	43
Zaburzenia psychiczne	760
Zaburzenia nerek i układu moczowego	710
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	165
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	516
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 055
Sytuacje społeczne	9
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	15
Zaburzenia naczyniowe	695
Łączna liczba raportów	**12 695**

Źródło: *WHO Uppsala Monitoring Center*; dostęp 19.07.2022 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku złożonego telmisartan/indapamid w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Mając na uwadze treść wnioskowanego wskazania przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Ylpio® będzie terapia obejmująca jednoczesne podawanie telmisartanu i indapamidu w identycznych dawkach odpowiednio 80 mg i 2,5 mg (bądź 40 mg i 1,25 mg w przypadku podziału tabletki), odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym Ylpio®. Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie MZ) dostępne są opakowania indapamidu jedynie w dawce 2,5 mg i 1,5 mg, w związku z czym przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidu zawarte w połowie tabletki Ylpio® wywołuje taki sam efekt terapeutyczny jak 1,5 mg indapamidu zawarte w 1 tabletce - komparator dla połowy tabletki Ylpio® stanowi skojarzenie TEL 40 mg + IND 1,5 mg.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania klinicznego, badania efektywności praktycznej oraz opracowania wtórnego, które spełniałoby opisane w rozdziale 3.1 kryteria włączenia. Z uwagi na to, do niniejszej analizy włączono badanie biorównoważności TEL/IND oraz TEL+IND w populacji zdrowych ochotników, dostarczone przez Wnioskodawcę.

Badanie Baraniuc 2018 to otwarte, randomizowane, trójokresowe, trójsekwencyjne, dwukohortowe badanie biorównoważności leku złożonego telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg (formulacja testowa) vs tabletki powlekane telmisartan 80 mg (Micardis®) + indapamid 2,5 mg (Tertensif®) (formulacje referencyjne) [redacted].

Zgodnie z oceną według skali Jadad, badanie Baraniuc 2018 [redacted]

[redacted]

W celu podkreślenia przewagi terapii podawanej w postaci SPC (ang. *single-pill combination*) - w jednej tabletce - nad terapią podawaną w postaci skojarzenia u chorych z nadciśnieniem tętniczym - w osobnych tabletkach - w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki analiz, zawartych w zleceniach nr 105/2017 i 95/2018, które zostały zaaprobowane przez AOTMiT.

W zleceniu 105/2017, wyszczególnione są następujące ograniczenia dotyczące włączonych do analiz badań klinicznych: brak precyzyjnych informacji o liczbie pacjentów utraconych z badania, brak precyzyjnego opisu sposobu randomizacji w badaniu, niewielkie grupy pacjentów w badaniu (poniżej 100 osób w ramieniu), brak informacji w ilu ośrodkach przeprowadzono badanie, niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu.

Wyniki uwzględnione w zleceniu 95/2018 obarczone były następującymi ograniczeniami:

- wszystkie badania pierwotne spełniające kryteria włączenia, uwzględnione w opracowaniach wtórnych stanowiły otwarte próby kliniczne, a co za tym idzie nie można wykluczyć wpływu braku zaślepienia na ocenę niektórych punktów końcowych;
- badania pierwotne porównujące FDC względem analogicznej terapii wielolekowej lub SO, które wykorzystano do przeprowadzenia metaanaliz przez autorów ww. raportu, stosowały różne definicje adherencji, przez co ogólny wynik analizy również należy interpretować z należyta ostrożnością. Ważny jest jednak fakt, że wszystkie włączone do opracowań prace wykazywały zmienne statystyczne na korzyść FDC w porównaniu do grupy kontrolnej w odniesieniu do przestrzegania zaleceń lekarskich, stąd interpretacja jakościowa uzyskanego efektu, wskazująca na przewagę FDA, wydaje się być wiarygodna;
- wyniki skumulowane podawano dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji, które niekiedy znacznie różniły się pomiędzy sobą (od 3 do mediany 23 miesięcy);
- W niektórych przypadkach nieodzowne było przeliczenie wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. z SE na SD), jak również przeliczenie wartości podawanych w różnych jednostkach (np. mmol/l na mg/dl). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.

Opracowania wtórne uwzględnione w ramach analizy dodatkowych dowodów naukowych porównujące indapamid z hydrochlorotiazydem w większości charakteryzowały się niską lub krytycznie niską jakością - najbardziej powszechnym brakiem był brak opisu badań wykluczonych z przeglądu wraz z opisem przyczyny odrzucenia, niewystarczający opis badań włączonych (w tym brak przedstawienia źródeł finansowania), brak oceny ryzyka błędu, jak również brak wyjaśnienia dla włączania poszczególnych typów badań, w związku z czym wyniki uwzględnionych opracowań wtórnych należy interpretować ostrożnie.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku złożonego telmisartan/indapamid w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Mając na uwadze treść wnioskowanego wskazania przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Ylpio® będzie terapia obejmująca jednoczesne podawanie telmisartanu i indapamidu w identycznych dawkach odpowiednio 80 mg i 2,5 mg (bądź 40 mg i 1,25 mg w przypadku podziału tabletki), odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym Ylpio®. Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie MZ) dostępne są opakowania indapamidu jedynie w dawce 2,5 mg i 1,5 mg, w związku z czym przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidu zawarte w połowie tabletki Ylpio® wywołuje taki sam efekt terapeutyczny jak 1,5 mg indapamidu zawarte w 1 tabletce - komparator dla połowy tabletki Ylpio® stanowi skojarzenie TEL 40 mg + IND 1,5 mg.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 19 lipca 2022 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*.

W wyniku wyszukiwania badań, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku złożonego telmisartan/indapamid z datą odcięcia 19 lipca 2022 r. nie odnaleziono żadnego badania klinicznego, badania efektywności praktycznej oraz opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia. Z uwagi na to, do niniejszej analizy włączono badanie RCT (Baraniuc 2018), oceniające biorównoważność leku złożonego telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg oraz terapii skojarzonej telmisartan 80 mg + indapamid 2,5 mg w populacji zdrowych ochotników, które zostało dostarczone przez Wnioskodawcę.

Badanie Baraniuc 2018 było otwartym, randomizowanym, trójokresowym, trójsekwencyjnym, dwukohortowym badaniem biorównoważności leku złożonego telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg (formulacja testowa) vs tabletki powlekane telmisartan 80 mg (Micardis®) + indapamid 2,5 mg (Tertensif®) [redacted]

Wyniki analizy przeprowadzonej w badaniu Baraniuc 2018 wykazały biorównoważność TEL/IND vs TEL+IND w zakresie wszystkich zaplanowanych punktów końcowych. Porównywalne pomiędzy grupami okazały się następujące parametry farmakokinetyczne:

- maksymalne stężenie leku (C_{max})

[redacted]

- pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC_{0-t})

[redacted]

- czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku (T_{max})

[redacted]

- pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi z ekstrapolacją końcowego okresu eliminacji (AUC_{0-inf})

[redacted]

- średni czas przebywania leku w organizmie (MRT)

[redacted]

- stała szybkości eliminacji (K_{el})

[redacted]

- okres półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej ($T_{1/2}$)

[redacted]

Ogólny profil bezpieczeństwa terapii telmisartan/indapamid vs telmisartan+indapamid również był porównywalny w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. Pod uwagę wzięto następujące parametry:

- łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem

  Poszczególne ZN, ocenione jako łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem zachodziły ze zbliżoną częstością w grupie TEL/IND oraz TEL+IND:

  - zawroty głowy: [redacted]
  - ból głowy: [redacted]
  - senność: [redacted]

- umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem

  Zgodnie z analizą bezpieczeństwa, spośród umiarkowanych zdarzeń niepożądanych związanych z układem nerwowym oraz z leczeniem, w badaniu Baraniuc 2018 występowały zawroty głowy, które zachodziły z porównywalną częstością w obydwu grupach: [redacted]

- łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz z leczeniem

  Analiza bezpieczeństwa, dotycząca łagodnych zdarzeń niepożądanych związanych z układem pokarmowym oraz z leczeniem w badaniu Baraniuc 2018 wykazała, że nudności zachodziły ze zbliżoną częstością w grupie TEL/IND i TEL+IND: [redacted]

- parametry hematologiczne

  Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa, dotyczącej parametrów hematologicznych, ocenianych w badaniu Baraniuc 2018, wszystkie z parametrów występowały ze zbliżoną częstością w grupie TEL/IND oraz TEL+IND. Oceniano:

- wzrost stężenia hemoglobiny: [redacted]
- wzrost liczby krwinek czerwonych: [redacted]
- wzrost hematokrytu: [redacted]
- wzrost liczby krwinek białych: [redacted]
- wzrost liczby płytek krwi: [redacted]

Podsumowując powyższe wyniki, dotyczące porównania telmisartanu i indapamidu stosowanego w połączeniu oraz skojarzeniu, dowiedziono że obydwie te terapie są biorównoważne o zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Z uwagi na brak dostępnych badań porównujących bezpośrednio lub pośrednio stosowanie leku złożonego telmisartan/indapamid z terapią skojarzoną temisartan+indapamid w populacji dorosłych chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w niniejszym raporcie uwzględniono również analizy, ukazujące wyższość terapii w postaci SPC nad terapiami skojarzonymi, w których leki podawane są w osobnych tabletkach, zawarte w zleceniach zaaprobowanych przez AOTMiT. W zleceniu 105/2017 udowodniono, że stosowanie produktu złożonego w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest związane z istotnym statystycznie wzrostem współpracy pacjenta z lekarzem, a także wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych w porównaniu do stosowania składników produktu złożonego podawanych w osobnych preparatach w terapii skojarzonej. Odnotowano także trend na korzyść terapii z zastosowaniem FDC w przypadku punktów końcowych skorelowanych ze stopniem stosowania się do zaleceń lekarza (redukcja skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego krwi). W zleceniu nr 95/2018 dowiedziono natomiast, że jednotabletkowe połączenia substancji czynnych o działaniu hipotensyjnym lub hipolipemizującym mogą przyczynić się do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich w stosunku do przyjmowania tych samych leków w postaci odrębnych tabletek. Połączenia jednotabletkowe zawierające leki hipotensyjne i hipolipemizujące są ponadto dobrze tolerowane przez pacjentów, a profil bezpieczeństwa takich interwencji jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa terapii konwencjonalnej.

Stosowanie leków blokujących receptor angiotensyny II (ARBs) (do których należy telmisartan) w połączeniu z diuretykami (do których należy indapamid) jest zalecane we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych, dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych (szczegółowe omówienie treści wytycznych przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego - APD Ylpio 2022). W wielu wytycznych podkreślana jest ponadto preferencja diuretyków tiazydopodobnych nad tiazydowymi. W większości wytycznych omawiane są również liczne korzyści wynikające ze stosowania leków w postaci SPC w porównaniu do klasycznych skojarzeń wielotabletkowych. W polskich wytycznych PTNT 2019 wymieniane są następujące zalety terapii w formie SPC: mniejsza liczba tabletek i wygoda dawkowania, co przekłada się na najistotniejszą zaletę, a więc poprawę szeroko pojętej współpracy pacjenta z lekarzem (ang. *adherence*), mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (ang. *compliance*) oraz wytrwałością terapeutyczną (ang. *persistance*), co

pozwala na dalsze zwiększanie skuteczności leczenia hipotensyjnego, mniejsze dawki poszczególnych leków, niższe koszty, lepszą tolerancję (mniej objawów niepożądanych) czy zmniejszenie inercji terapeutycznej (PTNT 2019).

Zidentyfikowane w ramach dodatkowych dowodów naukowych opracowania wtórne jednoznacznie wskazują na większą skuteczność indapamidu w redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do hydrochlorotiazydu. Ponadto, wykazano znacznie większe działanie kardioprotekcyjne (istotnie statystycznie mniejsza częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych i większa redukcja masy lewej komory serca) i nefroprotekcyjne (wzrost klirensu kreatyniny vs spadek klirensu kreatyniny) indapamidu w porównaniu do hydrochlorotiazydu. Jedynie wyniki dotyczące wpływu omawianych leków na efekty metaboliczne, takie jak stężenie potasu, sodu, kwasu moczowego, glukozy czy cholesterolu wydają się być porównywalne w obu grupach. W tym miejscu należy zaznaczyć, że większość włączonych opracowań wtórnych charakteryzowała się niską lub krytycznie niską jakością wg skali AMSTAR 2, w związku z czym powyższe wnioski należy interpretować ostrożnie.

Dotychczas, ocenie AOTMiT podlegało 12 leków złożonych wskazanych w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych składników leku w osobnych tabletkach w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. W żadnym raporcie nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących preparat złożony z terapią skojarzoną w osobnych tabletkach w analizowanej populacji chorych. W większości analizę kliniczną oparto na porównaniu z poszczególnymi składnikami preparatu złożonego w monoterapii, co spotkało się z negatywną opinią analityków AOTMiT, według których tego typu porównania nie wnosiły żadnych istotnych informacji do analizowanego problemu zdrowotnego i nawet nie zostały przedstawione w Analizie weryfikacyjnej. Zidentyfikowano również 2 pozytywnie zaopiniowane raporty, w których podstawę do wnioskowania o skuteczności klinicznej stanowiło porównanie leków złożonych oraz terapii skojarzonych (innych niż technologia wnioskowana) pod względem *compliance*, *persistence* i *adherence* - zlecenie nr 105/2017 oraz zlecenie nr 95/2018. Brak dowodów klinicznych w sytuacji, gdy wnioskowana technologia medyczna składa się z takich samych substancji czynnych w takich samych dawkach, jak od dawna refundowane leki, a jedyną różnicę stanowi liczba przyjmowanych tabletek, jest uzasadniony i nie powinien stanowić przeszkody na drodze do uzyskania refundacji, zwłaszcza mając na uwadze udowodnione lepsze przestrzeganie planu terapeutycznego w przypadku leków złożonych, mające pozytywny wpływ na wyniki leczenia.

Na podstawie przedstawionych dowodów naukowych można wnioskować, że lek złożony telmisartan/indapamid jest biorównoważny terapii skojarzonej telmisartan + indapamid. Stosowanie SPC wiąże się jednak z szeregiem korzyści, tj. większa wygoda dawkowania, niższe koszty, lepsze przestrzeganie zaleceń lekarza czy zmniejszenie inercji terapeutycznej (PTNT 2019, ISH 2020). Stosowanie leków w postaci SPC jest zalecane również w większości wytycznych klinicznych. W wielu wytycznych klinicznych rekomendowane jest stosowaniem połączenia ARBs z diuretykiem, przy czym niejednokrotnie podkreślana jest preferencja diuretyków tiazydopodobnych nad tiazydowymi (PTNT 2019, ESC/ESH 2018, NICE 2022, ISH 2020). Preferowanym lekiem z grupy ARBs w wybranych przypadkach klinicznych jest telmisartan (PTNT 2019). W Polsce nie ma jednak refundowanego żadnego połączenia ARBs z diuretykiem

tiazydopodobnym. Dostępne są połączenia telmisartanu m.in. z hydrochlorotiazydem, który jest diuretykim tiazydowym, wykazującym mniejszą skuteczność i bezpieczeństwo w stosunku do indapamidu. Z tego powodu telmisartan w połączeniu z indapamidem wydaje się być najlepszym możliwym połączeniem ARBs z diuretykiem tiazydopodobnym.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem Ylpio® może być stosowany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Ylpio® będzie terapia obejmująca jednoczesne podawanie telmisartanu i indapamidu w identycznych dawkach odpowiednio 80 mg i 2,5 mg (bądź 40 mg i 1,25 mg w przypadku podziału tabletki), odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym Ylpio®. Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie MZ) dostępne są opakowania indapamidu jedynie w dawce 2,5 mg i 1,5 mg, w związku z czym przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidu zawarte w połowie tabletki Ylpio® wywołuje taki sam efekt terapeutyczny jak 1,5 mg indapamidu zawarte w 1 tabletce - komparator dla połowy tabletki Ylpio® stanowi skojarzenie TEL 40 mg + IND 1,5 mg.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination*.

W wyniku wyszukiwania badań, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku złożonego telmisartan/indapamid z datą odcięcia 19 lipca 2022r. nie odnaleziono żadnego badania klinicznego, badania efektywności praktycznej oraz opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia. Z uwagi na to, do niniejszej analizy włączono badanie RCT (Baraniuc 2018), oceniające biorównoważność leku złożonego telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg oraz terapii skojarzonej telmisartan 80 mg + indapamid 2,5 mg w populacji zdrowych ochotników, które zostało dostarczone przez Wnioskodawcę.

Wyniki porównania parametrów farmakokinetycznych i bezpieczeństwa dla TEL/IND vs TEL+IND w oparciu o badanie Baraniuc 2018 przedstawiono w Tab. 37 i Tab. 38.

Tab. 37. Wyniki porównania parametrów farmakokinetycznych w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND.

Punkt końcowy	Wyniki
Maksymalne stężenie leku (C_{max})	[redacted]
Pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC_{0-t})	[redacted]

Punkt końcowy	Wyniki
	[redacted]
Czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku (T_{max})	[redacted]
Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi z ekstrapolacją końcowego okresu eliminacji (AUC_{0-inf})	[redacted]
Średni czas przebywania leku w organizmie (MRT)	[redacted]
Stała szybkości eliminacji (K_{el})	[redacted]
Okres półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej ($T_{1/2}$)	[redacted]

Tab. 38. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND.

Punkt końcowy	Wyniki
Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem	Poszczególne ZN zachodziły ze zbliżoną częstością w grupie TEL/IND oraz TEL+IND: • zawroty głowy: [redacted] • ból głowy: [redacted] • senność: [redacted]
Umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem	Zgodnie z analizą bezpieczeństwa, spośród umiarkowanych zdarzeń niepożądanych związanych z układem nerwowym oraz z leczeniem, w badaniu Baraniuc 2018 występowały zawroty głowy, które zachodziły z porównywalną częstością w obydwu grupach: [redacted]

Punkt końcowy	**Wyniki**
Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz z leczeniem	[redacted] OR=2,02 [95%CI: 0,12; 32,76], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns; NNH=na.
Parametry hematologiczne	[redacted] [redacted] OR=1,00 [95%CI: 0,09; 11,24], p=ns; RD=0,00 [-0,04; 0,04], p=ns; NNH=na; [redacted] OR=1,00 [95%CI: 0,09; 11,24], p=ns; RD=0,00 [-0,04; 0,04], p=ns; NNH=na; [redacted] OR=1,00 [95%CI: 0,09; 11,24], p=ns; RD=0,00 [-0,04; 0,04], p=ns; NNH=na; [redacted] OR=0,66 [95%CI: 0,03; 16,40], p=ns; RD=-0,01 [-0,04; 0,02], p=ns; NNH=na; [redacted] OR=0,66 [95%CI: 0,03; 16,40], p=ns; RD=-0,01 [-0,04; 0,02], p=ns; NNH=na.

Porównanie połączeń jednotabletkowych i terapii skojarzonych na podstawie wcześniejszych zleceń zaaprobowanych przez AOTMiT wykazało, że **stosowanie produktu złożonego w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest związane z istotnym statystycznie wzrostem współpracy pacjenta z lekarzem, a także wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych** w porównaniu do stosowania składników produktu złożonego podawanych w osobnych preparatach w terapii skojarzonej. Odnotowano także trend na korzyść terapii z zastosowaniem FDC w przypadku punktów końcowych skorelowanych ze stopniem stosowania się do zaleceń lekarza (redukcja skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego krwi). Połączenia jednotabletkowe zawierające leki hipotensyjne są dobrze tolerowane przez pacjentów, a profil bezpieczeństwa takich interwencji jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej.

Zidentyfikowane opracowania wtórne dotyczące porównania diuretyków tiazydopodobnych i tiazydowych jednoznacznie wskazują na większą skuteczność indapamidu w redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do hydrochlorotiazydu. Ponadto, wykazano znacznie większe działanie kardioprotekcyjne (istotnie statystycznie mniejsza częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych i większa redukcja masy lewej komory serca) i nefroprotekcyjne (wzrost klirensu kreatyniny vs spadek klirensu kreatyniny) indapamidu w porównaniu do hydrochlorotiazydu. Jedynie wyniki dotyczące wpływu omawianych leków na efekty metaboliczne, takie jak stężenie potasu, sodu, kwasu moczowego, glukozy czy cholesterolu wydają się być porównywalne w obu grupach.

13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku złożonego telmisartan/indapamid w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Mając na uwadze treść wnioskowanego wskazania przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Ylpio® będzie terapia obejmująca jednoczesne podawanie telmisartanu i indapamidu w identycznych dawkach odpowiednio 80 mg i 2,5 mg (bądź 40 mg i 1,25 mg w przypadku podziału tabletki), odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym Ylpio®. Z powodu braku refundowanego indapamidu w dawce 1,25 mg, jako komparator dla połowy tabletki Ylpio® dopuszczono skojarzenie TEL 40 mg + IND 1,5 mg (przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidu zawarte w połowie tabletki Ylpio® wywołuje taki sam efekt terapeutyczny jak 1,5 mg indapamidu zawarte w 1 tabletce).

Z uwagi na to, iż nie odnaleziono żadnego badania spełniającego wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia, do niniejszej analizy włączono badanie RCT (Baraniuc 2018), porównujące biorównoważność leku złożonego telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg z terapią skojarzoną telmisartan 80 mg + indapamid 2,5 mg w populacji zdrowych ochotników, które zostało dostarczone przez Wnioskodawcę.

Wyniki badania Baraniuc 2018, porównującego telmisartan i indapamid w postaci połączenia i skojarzenia, dowiodły biorównoważności zastosowanych terapii w zakresie wszystkich zaplanowanych punktów końcowych dotyczących parametrów farmakokinetycznych, tj.: maksymalnego stężenia leku (C_{max}), pola pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC_{0-t}), czasu, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku (T_{max}), pola pod krzywą zależności stężenia leku we krwi z ekstrapolacją końcowego okresu eliminacji (AUC_{0-inf}), średniego czasu przebywania leku w organizmie (MRT) oraz stałej szybkości eliminacji (K_{el}). Badanie Baraniuc 2018 wykazało również porównywalny profil bezpieczeństwa obydwu terapii w zakresie wszystkich ocenianych parametrów tj.: łagodnych ZN związanych z układem nerwowym oraz z leczeniem, umiarkowanych ZN związanych z układem nerwowym oraz z leczeniem, łagodnych ZN związanych z układem pokarmowym oraz z leczeniem, a także parametrów hematologicznych.

Na podstawie zleceń zaaprobowanych przez AOTMiT dowiedziono, że stosowanie leków złożonych (w postaci jednej tabletki) w porównaniu do tych samych substancji stosowanych w osobnych tabletkach jest istotnie statystycznie korzystniejsze w leczeniu nadciśnienia tętniczego m.in. pod względem lepszej współpracy lekarza z pacjentem oraz lepszej wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń lekarza. Zaobserwowano również trendy przemawiające na korzyść stosowania SPC w skuteczności tj. większej redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz prawdopodobieństwie normalizacji CT krwi. Dodatkowo większość z odnalezionych wytycznych klinicznych podkreśla liczne korzyści wynikające ze stosowania leczenia w postaci SPC nad terapią wielolekową. Przyjmowanie przez pacjentów jednej tabletki zamiast kilku jednocześnie wpływa również na większy komfort pacjentów i jest dla nich mniej obciążające.

Zidentyfikowane opracowania wtórne dotyczące porównania diuretyków tiazydopodobnych i tiazydowych jednoznacznie wskazują na większą skuteczność indapamidu w porównaniu do

hydrochlorotiazydu w redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Ponadto, wykazano znacznie większe działanie kardioprotekcyjne (istotnie statystycznie mniejsza częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych i większa redukcja masy lewej komory serca) i nefroprotekcyjne (wzrost klirensu kreatyniny vs spadek klirensu kreatyniny) indapamidu w porównaniu do hydrochlorotiazydu. Jedynie wyniki dotyczące wpływu omawianych leków na efekty metaboliczne, takie jak stężenie potasu, sodu, kwasu moczowego, glukozy czy cholesterolu wydają się być porównywalne w obu grupach. Przewaga indapamidu nad hydrochlorotiazydem podkreślana jest również w wytycznych klinicznych.

Telmisartan i indapamid w leczeniu nadciśnienia tętniczego dostępne są na rynku od lat, w związku z czym mają dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

Obecnie w Polsce nie jest refundowane żadne połączenie blokerów receptora angiotensyny II z diuretykami tiazydopodobnymi, którego stosowanie jest preferowane w większości wytycznych klinicznych, istnieje więc potrzeba wprowadzenia finansowania preparatu Ylpio®. Wprowadzenie finansowania wspomnianego preparatu zapewni chorym na nadciśnienie tętnicze dostęp do technologii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, która pozwoli na efektywniejsze leczenie choroby, w wielu przypadkach obniży koszty leczenia oraz wpłynie na poprawę współpracy pacjenta z lekarzem.

14 Aneks

14.1 Arkusz oceny wg skali Jadad

Tab. 39. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

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)		

14.2 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rodział 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 zaślepione lub badanie niezaślepione, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - badanie opisane jako niezaślepione, 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 ≤ 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 czynników wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 40. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" pytania i kryteria powinny zawierać: • 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).
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak" powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak" oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyleń od protokołu.
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język).

Ocena jakości badań wtórnych
Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również: • 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
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych: • 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.
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych: • 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.
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. 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.
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni także: • 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: • sekwencja 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 jakiejkolwiek 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 błędu 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 błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Ocena jakości badań wtórnych
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. 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 błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9) • Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) • Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) • Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu 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 zapewnienia 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 22.01.2019 r.]

14.4 Spis badań włączonych

Tab. 41. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - ocena biorównoważności i bezpieczeństwa terapii		
1	Baraniuc 2018	Baraniuc L. An open label, single dose, randomized, three-period, three-sequence, two-treatment, partial replicated crossover, two-cohort bioequivalence study of telmisartan 80 mg / indapamide 2,5 mg tablets (test formulation) vs. co-administered Micardis® 80 mg tablets and Tertensif® 2,5 mg film-coated tablets (reference formulations) in healthy, adult, male and female volunteers under fasting conditions). Clinical Study No. TLIN-BESD-05-PMD/17
Leki złożone vs terapie skojarzone - zlecenia do AOTMiT		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Zlecenie nr 105/2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Zlecenie nr 105/2017. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5093-105-2017-zlc [dostęp: 19.07.2022 r.]
2	Zlecenie nr 95/2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Zlecenie nr 95/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5541-95-2018-zlc [dostęp: 19.07.2022 r.]
Indapamid vs hydrochlorotiazyd - opracowania wtórne		
1	Roush 2018	Roush GC, Abdelfattah R, Song S, Ernst ME, Sica DA, Kostis JB. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018 Oct;20(10):1507-1515.
2	Roush 2015	Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. Hypertension. 2015 May;65(5):1041-6.
3	Liang 2017	Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. J Cell Mol Med. 2017 Nov;21(11):2634-2642.
4	Musini 2014	Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 29;(5):CD003824.
5	Chen 2015	Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. Am J Hypertens. 2015 Dec;28(12):1453-63.
6	Griffin 2012	Griffin L, Standridge JB. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Examining the Nephroprotective Properties of Antihypertensive Medications. Current Hypertension Reviews, 2012, 8, 196-226.
7	Bauget 2007	Baguet JP, Legallicier B, Auquier P, Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. Clin Drug Investig. 2007;27(11):735-53.

14.5 Spis badań wykluczonych

Brak badań wykluczonych z przeglądu.

14.6 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 42. Krytyczna ocena badania Baraniuc 2018

Baraniuc 2018					
Metoda badania	**Liczba i lokalizacja ośrodków**	**Populacja (horyzont czasowy)**	**Interwencje**	**Punkty końcowe (PK)**	**Ocena jakości badania**
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
[redacted]			[redacted]		

Baraniuc 2018

Baraniuc 2018	
[redacted]	[redacted]
Komentarz:	
[redacted]	

14.7 Refundowane technologie medyczne

Tab. 43. Podstawy limitu grup leków refundowanych stosowanych w nadciśnieniu tętniczym (Obwieszczenie MZ).

GTIN	Nazwa	Postać	Dawka	Nazwa międzynarodowa	Opakowanie	Cena zbytu	Limit	Cena detaliczna
36.0 - Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe								
05909991025014	Indix SR	tabl. o przedł. uwalnianiu	1.5 mg	Indapamidum	30 szt.	5,03	7,36	7,36
37.0 - Leki moczopędne - pętlowe								
05909990135028	Furosemidum Polpharma	tabl.	40 mg	Furosemidum	30 szt.	6,13	8,87	8,87
38.0 - Antagoniści aldosteronu - spironolakton								
05909990673124	Spironol 100	tabl. powl.	100 mg	Spironolactonum	20 szt.	9,94	14,03	14,03
39.0 - Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego								
05909991033590	Propranolol Accord	tabl. powl.	40 mg	Propranololi hydrochloridum	50 szt.	3,80	5,58	5,58
40.0 - Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego								
05907626703597	NebivoLEK	tabl.	5 mg	Nebivololum	56 szt.	16,42	22,19	22,19
41.0 - Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny								
05909991098926	Agen 5	tabl.	5 mg	Amlodipinum	30 szt.	4,90	7,20	7,20
42.0 - Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil								
05909990045419	Staveran 120	tabl. powl.	120 mg	Verapamilum	20 tabl.	5,62	8,17	8,17
43.0 - Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem								
05909990121120	Oxycardil 60	tabl. powl.	60 mg	Diltiazemi hydrochloridum	60 szt.	7,44	10,65	10,65
44.0 - Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone								
05909990610532	Vivace 10 mg	tabl.	10 mg	Ramiprilum	30 szt.	15,55	21,10	21,10

GTIN	Nazwa	Postać	Dawka	Nazwa międzynarodowa	Opakowanie	Cena zbytu	Limit	Cena detaliczna
45.0 - Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone								
05909991342838	Avasart Plus	tabl. powl.	5+160 mg	Amlodipinum + Valsartanum	28 szt.	13,11	18,02	18,02

14.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 44. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	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?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczaniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Nie
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Częściowo (brak danych dla dawek TEL 40 mg i IND 1,5 mg)
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.4	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	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,	4.2.1	Tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	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	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną.
	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. Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości, dotyczący nadciśnienia u dorosłych powyżej 20 rż. w 2000 i 2010 roku (Mills 2016). 15

Rys. 2. Odsetek dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym w poszczególnych krajach europejskich z uwzględnieniem płci (średnia i 95% przedział ufności; NFZ 2019). 16

Rys. 3. Liczba osób chorych na nadciśnienie tętnicze według płci i grup wiekowych w Polsce w 2018 r. (NFZ 2019). 18

Rys. 4. Liczba i odsetek ludności chorej na nadciśnienie tętnicze według płci i grup wiekowych w Polsce w 2018 r. (NFZ 2019). 18

Rys. 5. Współczynnik chorobowości dla nadciśnienia tętniczego według województwa zamieszkania pacjenta w 2018 r. (NFZ 2019). 19

Rys. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla leku złożonego telmisartan/indapamid w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA). 30

Rys. 7. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem (OR). 49

Rys. 8. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem (RD). 50

Rys. 9. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem (OR). 51

Rys. 10. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem (RD). 51

Rys. 11. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz z leczeniem (OR). 52

Rys. 12. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz z leczeniem (RD). 52

Rys. 13. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Parametry hematologiczne (OR). 53

Rys. 14. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Parametry hematologiczne (RD). 54

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. 14

Tab. 2. Przegląd wybranych polskich badań dotyczących rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego (NFZ 2019)..... 17

Tab. 3. Występowanie nadciśnienia tętniczego wśród osób dorosłych w Polsce (NFZ 2019).17

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego telmisartan/indapamid w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 19.07.2022 r. 23

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego telmisartan/indapamid w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 19.07.2022 r. 23

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego telmisartan/indapamid w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 19.07.2022 r. 24

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego telmisartan/indapamid w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 19.07.2022 r..... 24

Tab. 8. Harmonogram badania Baraniuc 2018. 32

Tab. 9. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1. 34

Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2. 34

Tab. 11. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT). 35

Tab. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011)..... 35

Tab. 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych..... 37

Tab. 14. Charakterystyka pacjentów w badaniu Baraniuc 2018..... 39

Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych w badaniu Baraniuc 2018 włączonym do analizy. 39

Tab. 16. Wyniki dotyczące parametrów farmakokinetycznych w badaniu Baraniuc 2018.. 43

Tab. 17. Ocena biorównoważności w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Maksymalne stężenie leku. 44

Tab. 18. Ocena biorównoważności w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC_{0-t})..... 44

Tab. 19. Ocena biorównoważności w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku (T_{max})..... 45

Tab. 20. Ocena biorównoważności w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi z ekstrapolacją końcowego okresu eliminacji (AUC_{0-inf}). 46

Tab. 21. Ocena biorównoważności w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Średni czas przebywania leku w organizmie (MRT). 46

Tab. 22. Ocena biorównoważności w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Stała szybkości eliminacji (K_{el}). 47

Tab. 23. Ocena biorównoważności w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Okres półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej ($T_{1/2}$). 47

Tab. 24. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas badania Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. 48

Tab. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem. 49

Tab. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym oraz z leczeniem. . 50

Tab. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Łagodne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz z leczeniem. 51

Tab. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. Parametry hematologiczne. 53

Tab. 29. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach (FEC) w terapii skojarzonej - analizy w zleceniu nr 105/2017. 58

Tab. 30. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo produktów leczniczych złożonych (FDC) w porównaniu do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej lub opieki standardowej - analizy w zleceniu nr 95/2018. 60

Tab. 31. Porównanie indapamidu i hydrochlorotiazydu - podsumowanie włączonych opracowań wtórnych. 62

Tab. 32. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2. 65

Tab. 33. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących telmisartan. 68

Tab. 34. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących indapamid. 69

Tab. 35. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących telmisartan. 71

Tab. 36. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących indapamid. 71

Tab. 37. Wyniki porównania parametrów farmakokinetycznych w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. 82

Tab. 38. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu Baraniuc 2018: TEL/IND vs TEL+IND. .. 83

Tab. 39. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996). 87

Tab. 40. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. 90

Tab. 41. Spis badań włączonych do przeglądu. 94

Tab. 42. Krytyczna ocena badania Baraniuc 2018 96

Tab. 43. Podstawy limitu grup leków refundowanych stosowanych w nadciśnieniu tętniczym (Obwieszczenie MZ). 99

Tab. 44. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .101

Bibliografia

APD Ylpio 2022	[redacted] Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
AOTMiT BIP	Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna [dostęp: 19.07.2022 r.].
Baszczuk 2014	Baszczuk A, Kopczyński Z, Musialik K. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego na świecie i w Polsce. Forum Zaburzeń Metabolicznych. 2014;5(4):141-147.
ESC/ESH 2018	Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
ISH 2020	International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines 2020. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026 [dostęp: 19.07.2022 r.]
Małyszko 2019	Małyszko J, Mastej M, Banach M, Tykarski A, Narkiewicz K, Hoffman P, Jankowski P, Nowicki MP, Tomasik T, Windak A, Olszanecka A, Motyl A, Nowak D, Skowron Ł, Tomaszewski M, Beaney T, Xia X, Nillson P, Poulter NR, Jóźwiak J. Do we know more about hypertension in Poland after the May Measurement Month 2017?—Europe. European Heart Journal 2019. Supplements 21, D97- D100.
Miazgowski 2019	Miazgowski T, Kopec J, Widecka K, Miazgowski B, Kaczmarkiewicz A. Epidemiology of hypertensive heart disease in Poland: findings from the Global Burden of Disease Study 2016. Arch Med Sci. 2019 May 17;17(4):874-880.
Mills 2016	Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. Circulation. 2016 Aug 9;134(6):441-50.
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S I wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999; 354:1896-900.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PloS Medicine 2009; 6(7): e1000097.
NCD 2017	NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Zhou, B., Bentham, J., Di Cesare, M., Bixby, H., Danaei, G., Cowan, M., Paciorek, C., Singh, G., Hajifathalian, K., Bennett, J., Taddei, C., Bilano, V., Carrillo-Larco, R., Djalalinia, S., Khatibzadeh, S., Lugero, C., Peykari, N., Zhang, W., Lu, Y., Stevens, G., Riley, L., Bovet, P., Elliott, P., Gu, D., Ikeda, N., Jackson, R., Joffres, M., Kengne, A., Laatikainen, T., Lam, T., Laxmaiah, A., Liu, J., Miranda, J., Mondo, C., Neuhauser, H., Sundström, J., Smeeth, L., Sorić, M., Woodward, M., Ezzati, M., Abarca-Gómez, L., Abdeen, Z., Rahim, H., Abu-Rmeileh, N., Acosta-Cazares, B., Adams, R., Aekplakorn, W., Afsana, K., Aguilar-Salinas, C., Kamaruddin, N., 2017. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to

	2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. The Lancet 389, 37-55.
NFZ 2019	Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia (2019). NFZ o zdrowiu. Nadciśnienie tętnicze. https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultstronaopisowa/349/44/1/nadcisnienie-tetnicze-raport-nfz-2019-small.pdf [dostęp: 19.07.2022 r.]
NICE 2022	National Institute for Heatlh and Care Excellence. NICE Guideline [NG136]. Published: 28 August 2019. Last updated: 18 March 2022. Hypertension in adults: diagnosis and management. https://www.nice.org.uk/guidance/ng136 [dostęp: 19.07.2022 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
PTNT 2019	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT). Zasady postępowania w nadciśnienie tętniczym - 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia tętniczego. https://nadcisnienietetnicze.pl/wytyczne-ptnt [dostęp: 19.07.2022 r.]
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
WHO 2022	World Health Organisation. Hypertension. https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab_3 [dostęp: 19.07.2022 r.]