

Telmisartan/amłodypina/ hydrochlorotiazyd (Tolutris®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, kwiecień 2024 (uzupełnione październik 2024)

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. z o. o.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

KRKA-Polska Sp. z o. o.

ul. Równoległa 5

02-235 Warszawa, Polska

Konflikt interesów

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

Opracowanie poprawione zgodnie z pismem AOTMiT OT.423.0.8.2024.10.PG

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel pracy.....	10
2 Metodyka.....	12
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych.....	12
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	13
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	15
2.4 Ocena jakości informacji.....	16
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	16
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	16
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	17
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych ...	17
3.1.1 Opracowania pierwotne	17
3.1.2 Badania efektywności praktycznej.....	21
3.1.3 Opracowania wtórne.....	23
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	26
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	26
3.4 Ocena jakości informacji.....	31
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	33
4 Analiza wyników badań pierwotnych.....	36
4.1 Ocena biorównoważności.....	37
4.1.1 Furihata 2016.....	37
4.1.2 ██████████	38
4.2 Profil bezpieczeństwa	39
5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa	40
5.1 Ocena biorównoważności – porównanie vs inne komparatory	40
5.1.1 Furihata 2016.....	41
5.1.2 Gorain 2013.....	42
5.1.3 Lee 2017	44
5.2 Badanie jednoramienne	47
5.2.1 Balraj 2015	47
5.2.2 Abhichandani 2014	48
5.3 Badanie RCT, w których uwzględniono wnioskowaną interwencję.....	51
5.3.1 Hiremath 2018	51
5.3.2 Maladkar 2012.....	53
5.4 Poszerzona analiza bezpieczeństwa – bazy danych.....	55

5.4.1	European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports.....	55
5.4.2	VigiAccess	55
6	Analiza wyników efektywności praktycznej	57
7	Dyskusja i ograniczenia	60
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	60
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	64
7.2.1	Ograniczenia analizy.....	64
7.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	64
7.3	Wyniki innych analiz	66
7.4	Siła dowodów	66
8	Wnioski	68
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....		69
Identyfikacja opracowań pierwotnych		69
Identyfikacja badań efektywności praktycznej		70
Identyfikacja opracowań wtórnych.....		71
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....		72
Badania pierwotne		72
Badania efektywności praktycznej		73
Opracowania wtórne.....		73
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		74
Badania pierwotne		74
Badania efektywności praktycznej		77
Opracowania wtórne.....		77
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych		80
clinicaltrials.gov.....		80
clinicaltrialsregister.eu		80
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych		81
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych		84
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania		88
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania		91
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań		94
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego.....		98
Aneks 11. Ocena jakości badań jednoramiennych.....		104
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych		105
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....		106
Spis rysunków.....		107

Spis tabel	108
Bibliografia	111

Wykaz skrótów i akronimów

A	Amlodypina (ang. <i>amlodipine</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
$AUC_{0-\infty}/AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do nieskończoności
$AUC_{0-t}/AUC_{0-t}/AUC_{last}$	Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu
b.d.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
CADTH	Kandadyjska agencja HTA – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
C_{max}	Maksymalne stężenie leku
DBP	Ciśnienie rozkurczowe (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDC	<i>Fixed dose combination</i>
G-BA	Niemiecka agencja HTA – <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
H	Hydrochlorotiazyd (ang. <i>hydrochlorothiazidum</i>)
HAS	Francuska agencja HTA – <i>Haute Autorite de Sante</i>
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HCTZ	Hydrochlorotiazyd (ang. <i>hydrochlorothiazidum</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
IQWiG	Niemiecka agencja HTA – <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	Populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
mITT	Populacja z wyłączeniem tych uczestników badania w populacji ITT, którzy nie otrzymali zamierzonych interwencji badawczych, mimo że zostali przypisani do interwencji (ang. <i>modified intent-to-treat</i>)
mmHg	Milimetry słupa rtęci
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA – <i>National Institute for health and Care Excellence</i>
p	Istotność statystyczna
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)

PP	Populacja objęta protokołem jest definiowana jako podzbiór populacji ITT, która ukończyła badanie bez żadnych poważnych naruszeń protokołu (ang. <i>per protocol</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RT	Produkt referencyjny/produkt oceniany
SBP	Ciśnienie skurczowe (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA – <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SPC	Połączenie substancji czynnych w jednej tabletkie (ang. <i>single pill combination</i>)
T	Telmisartan
$T_{1/2}$	Okres półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej w fazie eliminacji
T_{max}	Czas w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku
TR	Produkt oceniany/produkt referencyjny
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Tolutris® (telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

Metody

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań jednoramiennych.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano natomiast 1 badanie (Furihata 2016), w ramach którego oceniono biorównoważność wnioskowanej interwencji względem uwzględnionego komparatora.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych EMA z zakresu projektowania badań klinicznych dotyczących produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia, podkreślono, że w przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy omówiono wyniki raportowane w zidentyfikowanych badaniach z zakresu oceny biorównoważności.

Ponadto w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa omówiono również wyniki raportowane dla ramienia wnioskowanej interwencji w 4 zidentyfikowanych badaniach klinicznych (Balraj 2015, Hiremath 2018, Maladkar 2012, Abhichandani 2014), w których pacjenci przyjmowali terapię trójskładnikową w postaci jednej tabletki (telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd). W ramach dodatkowej analizy uwzględniono również wyniki trzech badań z zakresu biorównoważności, w których wnioskowaną interwencję porównano z inaczej zdefiniowanym komparatorem, tj. stosowanie trzech substancji wchodzących w skład preparatu Tolutris® w postaci trzech oddzielnych tabletek (badanie Gorain 2013), lub w postaci dwóch oddzielnych tabletek (telmisartan/amlodypina + hydrochlorotiazyd, badanie Lee 2017 i Furihata 2016).

W trakcie przeglądu rejestru badań klinicznych zidentyfikowano dodatkowo jedno badanie, w którym oceniono wnioskowaną interwencję w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie NCT01911780.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano natomiast żadnego opracowania wtórnego, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Badania oceniające biorównoważność

Porównywane interwencje uznano za biorównoważne, jeżeli obliczony 90% przedział ufności mieścił się w zakresie: 80% - 125%.

W przypadku obu uwzględnionych badań, 90% przedział ufności oszacowany dla poszczególnych analizowanych parametrów farmakokinetycznych (parametry uwzględnione w celu oceny biorównoważności porównywanych terapii, tj.: C_{max} , $AUC_{0-tz}/AUC_{0-t}/AUC_{0-72}$ i $AUC_{0-infinity}/AUC_{0-...}$) mieścił się w dopuszczalnym zakresie, co oznacza, że preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki **jest biorównoważny** względem terapii za pomocą trzech substancji podawanych w trzech lub dwóch oddzielnych tabletkach.

Tab. 1. Podsumowanie wyników uzyskanych w badaniach oceniających biorównoważność – ocena biorównoważności.

Parametr	Telmisartan	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
Furihata 2016			
90% CI dla AUC_{0-tz} [%]	96,14 - 102,38	99,84 - 103,04	98,29 - 102,40
90% CI dla $AUC_{0-infinity}$ [%]	96,32 - 103,04	99,59 - 102,87	98,23 - 102,10
90% CI dla C_{max} [%]	88,89 - 103,17	99,70 - 103,13	98,46 - 105,19

AUC_{0-tz}/AUC_{0-t} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu; AUC_{0-72} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 godz.; $AUC_{0-infinity}/AUC_{0-...}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do nieskończoności; C_{max} – maksymalne stężenie leku; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*).

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach zaznaczono, że oba oceniane preparaty (preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki vs dwie oddzielne tabletki zawierające 3 substancje), były **dobrze tolerowane** przez osoby biorące udział w badaniu. W żadnym badaniu u żadnego z uczestników nie zaobserwowano żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego. Ewentualne odnotowane zdarzenia (zarówno w grupie badanego leku jak i w ramieniu referencyjnym), miały umiarkowany lub łagodny stopień nasilenia.

Badania uwzględnione w zakresie poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W badaniach dotyczących biorównoważności, w których oceniano wnioskowaną interwencję vs inaczej zdefiniowany komparator, wykazano że preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki **jest biorównoważny** względem terapii za pomocą trzech substancji podawanych w trzech lub w dwóch oddzielnych tabletkach (wniosek spójny z wynikami badań biorównoważności dla porównania wnioskowanej interwencji vs terapia telmisartan/hydrochlorotiazyd + amlodypina).

W badaniach uwzględnionych w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykazano, że wnioskowana interwencja przyczynia się do **redukcji poziomu ciśnienia krwi**, zarówno ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom ciśnienia krwi był wysoki i wyniósł: 100% w przypadku badania Balraj 2015 (ocena po 4 miesiącach leczenia) i 71% w przypadku badania Hiremath 2018 (po około 2 miesiącach leczenia). W badaniu Abhichandani 2014 odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom ciśnienia krwi był różny w zależności od analizowanej podgrupy pacjentów i wyniósł: 78,5% u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, 50% u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą oraz 81,25% u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań. Ponadto, w badaniach wykazano, że terapia trójskładnikowym preparatem telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd przyczynia się do **poprawy jakości życia** (od 86% badaczy w badaniu Abhichandani 2014 do 100% z badania Balraj 2015 ocenilo skuteczność terapii złożonym preparatem jako dobrą lub bardzo dobrą/doskonałą).

We wszystkich badaniach wykazano, że oceniana terapia jest **dobrze tolerowana** przez pacjentów. Zdecydowana większość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie wymagała aktywnego leczenia (poważne zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie).

Badania uwzględnione w zakresie efektywności praktycznej

W jedynym, zidentyfikowanym badaniu z zakresu efektywności praktycznej wykazano, że wnioskowana interwencja stosowana w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest **dobrze tolerowaną** terapią. W 52. Tygodniowym horyzoncie leczenia, niepożądane reakcje na lek wystąpiły jedynie u 5% pacjentów, natomiast poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 3% pacjentów.

Wnioski

Podsumowując, na podstawie wyników uzyskanych z badań oceniających biorównoważność połączenia telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd w jednej tabletkce względem uwzględnionej technologii opcjonalnej, wykazano że preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki jest biorównoważny względem terapii za pomocą dwóch oddzielnych tabletek (telmisartan/hydrochlorotiazyd + amlodypina). W dodatkowych badaniach uwzględnionych w ramach poszerzonej analizy, wykazano, że wnioskowana interwencja jest również biorównoważna względem inaczej zdefiniowanego komparatora (tj. 3 tabletki stosowane oddzielnie lub dwie tabletki z połączeniem telmisartan/amlodypina + hydrochlorotiazyd). We wszystkich zidentyfikowanych badaniach zaznaczono, że wnioskowana interwencja była dobrze tolerowana przez osoby biorące udział w badaniu.

W badaniach uwzględnionych w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykazano, że wnioskowana interwencja przyczynia się do redukcji poziomu ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych, poprawy jakości życia oraz ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. W badaniu przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, potwierdzono, że terapia preparatem trójskładnikowym (telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd) jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Również szereg innych badań, dotyczących innych połączeń leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, wskazuje, że terapia skojarzona ma istotny wpływ na poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich a co za tym idzie, również istotny wpływ na poprawę wyników leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym również w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych (badania START).

Zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich wytycznych (wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku, wytyczne *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* z 2023 roku, wytyczne *American College of Cardiology/American Heart Association* z 2017 roku) zwrócono szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC, tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych) SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Tolutris® (telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

Zamieszczony w Tab. 2 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Tolutris].

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.
Interwencja (I)	Trójskładnikowy preparat złożony w postaci jednej tabletki o składzie identycznym jak preparat Tolutris®: <ul style="list-style-type: none">• Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 40 mg/5 mg/12,5 mg;• Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/5 mg/12,5 mg;• Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/10 mg/12,5 mg;• Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/10 mg/25 mg.
Komparator (C)	Telmisartan/hydrochlorotiazyd + amlodypina podawane w dwóch osobnych preparatach w dawkach identycznych jak w produkcie Tolutris®: <ul style="list-style-type: none">• Telmisartan 40 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 5 mg;• Telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 5 mg;• Telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 10 mg;• Telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 25 mg + amlodypina 10 mg.
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);• odpowiedź na leczenie. Parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych terapii. Jakość życia. W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.
Typ badań (S)	Badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. Opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury.

Kryterium	Charakterystyka
	Efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramiennie) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

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

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

Przeprowadzono również poszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W przypadku bazy EMBASE zastosowano filtry: w przypadku badań pierwotnych filtry dotyczące badań kontrolowanych lub randomizowaniach (oraz dodatkowe wyszukiwanie z dodatkowymi zapytaniami dotyczącymi biorównoważności i biodostępności), w przypadku badań wtórnych filtry dotyczące przeglądów systematyczny lub metaanaliz, natomiast w przypadku badań z zakresu efektywności praktycznej filtry ograniczające poszukiwanie do badań obserwacyjnych, otwartych, prospektywnych lub retrospektywnych. Filtry zastosowano jedynie w przypadku bazy EMBASE, ze względu na uzyskanie dużej liczby zapytań w ramach poszukiwania tej bazy. Filtry miały na celu ograniczenie wyszukiwania jedynie do abstraktów najbardziej odpowiadającym przyjętym kryteriom włączenia. W przypadku pozostałych dwóch baz nie stosowano żadnych filtrów ograniczających. Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, w strategii nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych. W trakcie poszukiwania nie stosowano również filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Strategię poszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 05.04.2024 r.

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

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 3, Tab. 4 i Tab. 5, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek. Badania z zakresu biorównoważności: badania na zdrowych ochotnikach.	Pacjenci z innym wskazaniem.
Interwencja	Trójskładnikowy preparat złożony w postaci jednej tabletki zawierającej następujące substancje: <ul style="list-style-type: none"> • Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 40 mg/5 mg/12,5 mg; • Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/5 mg/12,5 mg; • Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/10 mg/12,5 mg; • Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/10 mg/25 mg. 	Badania, w których oceniano jedynie preparaty dwuskładnikowe (dwie substancje w jednej tabletkce).
Komparatory	Telmisartan/hydrochlorotiazyd + amlodypina podawane w dwóch osobnych preparatach w dawkach: <ul style="list-style-type: none"> • Telmisartan 40 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 5 mg; • Telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 5 mg; • Telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 10 mg; • Telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 25 mg + amlodypina 10 mg. 	Badania, w których oceniano jedynie preparaty dwuskładnikowe (dwie substancje w jednej tabletkce). Badania, których nie można było uwzględnić w ramach ewentualnego porównania pośredniego ze względu na brak wspólnego komparatora.
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); • odpowiedź na leczenie. Jakość życia. Parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych terapii.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych. 	
Typ badań	<p>Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.</p>	<p>Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowych traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>

Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	<p>Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.</p>	<p>Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

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

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej, w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji) lub w przypadku gdy do danego badania nie zidentyfikowano publikacji/nie dysponowano dostępem do pełnej publikacji/publikacja była opublikowana w innym języku niż angielski lub polski, a na stronie rejestru były podane wyniki. W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam,

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

gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

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

2.4 Ocena jakości informacji

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

- metodyka poszczególnych badań;
- ryzyko błędu systematycznego;[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu;
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem.

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.1.1, w toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem. W zakresie analizy skuteczności omówiono wyniki badań oceniających biorównoważność oraz wyniki badań uwzględnionych w ramach poszerzonej analizy skuteczności. Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej. Nie szacowano własnych statystyk, wykorzystano jedynie dane raportowane przez autorów poszczególnych badań.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.1.1, w toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem. W zakresie analizy bezpieczeństwa omówiono wyniki badań oceniających biorównoważność oraz wyniki badań uwzględnionych w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa. Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej. Nie szacowano własnych statystyk, wykorzystano jedynie dane raportowane przez autorów poszczególnych badań.

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii Tolutris® z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 411 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 30 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 6 prac opisujących 6 badań: 3 badania z zakresu biorównoważności i farmakokinetyki oraz 3 badania, które uwzględniono w zakresie poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Spośród trzech zidentyfikowanych badań z zakresu biorównoważności, tylko 1 badanie zawierało porównanie z technologią opcjonalną uwzględnioną w ramach niniejszej analizy, tj., terapią prowadzoną za pomocą dwóch tabletek (telmisartan/hydrochlorotiazyd + amlodypina) – badanie Furihata 2016. Pozostałe dwa zidentyfikowane badania zawierały porównanie z terapią prowadzoną za pomocą trzech oddzielnych tabletek (telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd) – badanie Gorain 2013 oraz porównanie z terapią za pomocą dwóch oddzielnych tabletek (inne połączenie niż w uwzględnionym komparatorze), tj. telmisartan/amlodypina + hydrochlorotiazyd – badanie Lee 2017. Oba powyżej wymienione badania (Gorain 2013 i Lee 2017 + badanie Furihata 2016, w którym oprócz właściwego porównania uwzględniono również porównanie wnioskowanej interwencji z terapią telmisartan/amlodypina + hydrochlorotiazyd), przedstawiono w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Ponadto w raporcie uwzględniono ██████████ badania przekazane przez wnioskodawcę ██████████ i jedno z zakresu poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (badanie Abhichandani 2014, które nie zostało zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu).


W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem. W toku przeszukiwania baz danych i rejestrów klinicznych zidentyfikowano 4 badania dla wnioskowanej interwencji, dwa badania jednoramienne: Balraj 2015 i Abhichandani 2014 oraz dwa badania, w których połączenie trójlekowe telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd porównano z połączeniem dwulekowym telmisartan/hydrochlorotiazyd: Hiremath 2018 i Maladkar 2012. Zidentyfikowane badania dotyczyły szerszej populacji niż populacja wnioskowana, tj. uwzględniały pacjentów

z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym. Ponadto w badaniu Hiremath 2018 oceniono połączenie trójskładnikowe w postaci jednej tabletki, w dawkach innych niż te we wnioskowanym preparacie (tj. pacjenci rozpoczynali leczenie od dawki telmisartan 20 mg/amlodypina 2,5 mg/hydrochlorotiazyd 6,25 mg). W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania dla uwzględnionego komparatora, tj. telmisartan/hydrochlorotiazyd + amlodypina. Zidentyfikowano 3 badania dla innych połączeń: Higaki 2017 i Sung 2017 (porównanie telmisartan/amlodypina + hydrochlorotiazyd vs telmisartan/amlodypina) oraz badanie Arif 2009 (porównanie amlodypina/hydrochlorotiazyd + telmisartan vs telmisartan). Dodatkowo w trakcie przeszukiwania rejestru *U.S. National Institutes of Health* zidentyfikowano jedno badanie dla uwzględnionego komparatora: NCT01911780, w ramach którego porównano go z połączeniem dwulekowym: telmisartan/hydrochlorotiazyd – taki sam komparator jak ten uwzględniony w badaniach dla wnioskowanej interwencji (Hiremath 2018 i Maladkar 2012). Badania NCT01911780, mimo wspólnego komparatora, nie można było wykorzystać w celu przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na następujące kwestie:

- Różnice w uwzględnionych dawkach:
 - w badaniu NCT01911780 oceniano połączenie: jedna tabletki telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + jedna tabletki amlodypina 5 mg vs jedna tabletki telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg;
 - w badaniu Maladkar 2012 oceniano połączenie: jedna tabletki telmisartan 40 mg/amlodypina 5 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg vs jedna tabletki telmisartan 40 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg;
 - w badaniu Hiremath 2018 oceniano połączenie: jedna tabletki telmisartan 20/40 mg/amlodypina 2,5/5 mg/hydrochlorotiazyd 6,25/12,5 mg vs jedna tabletki telmisartan 40/80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg – w badaniu raportowano łącznie wyniki dla wszystkich uwzględnionych dawek;
- Brak wspólnych punktów końcowych/sposób raportowania punktów końcowych uniemożliwiający ich wykorzystanie w ramach porównania pośredniego:
 - Zarówno w badaniu Maladkar 2012 jak i w badaniu NCT01911780 przedstawiono wyniki z zakresu wpływu ocenianych interwencji na zmianę ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. W badaniu Maladkar 2012 wynik raportowane były jako wartość ciśnienia przed leczeniem oraz wartość ciśnienia po leczeniu, bez podanej zmiany vs wartość wyjściowa (tj. nie dysponowano parametrami zmienności: SD/SE/95% przedział ufności dla zmiany vs wartość wyjściowa), dlatego też nie można ich było wykorzystać w celu przedstawienia własnych statystyk, w związku z czym nie można było ich wykorzystać w ramach porównania pośredniego (autorzy badania Maladkar 2012 nie przedstawili również własnych statystyk). Pozostałe punkty końcowe raportowane w badaniu Maladkar 2012 nie pokrywały się z tymi uwzględnionymi w badaniu NCT01911780.
 - W badaniu NCT01911780 raportowano wyniki z zakresu odsetka pacjentów, którzy osiągnęli poziom DBP (ciśnienie rozkurczowe, ang. *diastolic blood pressure*) <90 mmHg oraz SBP (ciśnienie skurczowe, ang. *systolic blood*

pressure) <140 mmHg. Z kolei w badaniu Hiremath 2018 uwzględniono punkt końcowy dotyczący normalizacji ciśnienia, który zdefiniowano jako: w przypadku pacjentów bez cukrzycy: DBP ≤89 mmHg i SBP ≤139 mmHg oraz w przypadku pacjentów z cukrzycą: DBP ≤79 mmHg i SBP ≤129 mmHg. W przypadku badania NCT01911780 nie wyszczególniono poziomu docelowego ciśnienia w zależności od współwystępowania cukrzycy. Zarówno w kryteriach włączenia do badania opisanych na stronie rejestru jak i w tabeli z demograficznymi danymi wejściowymi nie opisano nic na temat uwzględnienia lub nieuwzględnienia pacjentów z cukrzycą. Ze względu na różnice w definicji powyżej wymienionych punktów końcowych nie można ich było wykorzystać w ramach porównania pośredniego. Pozostałe punkty końcowe raportowane w badaniu Hiremath 2018 nie pokrywały się z tymi uwzględnionymi w badaniu NCT01911780.

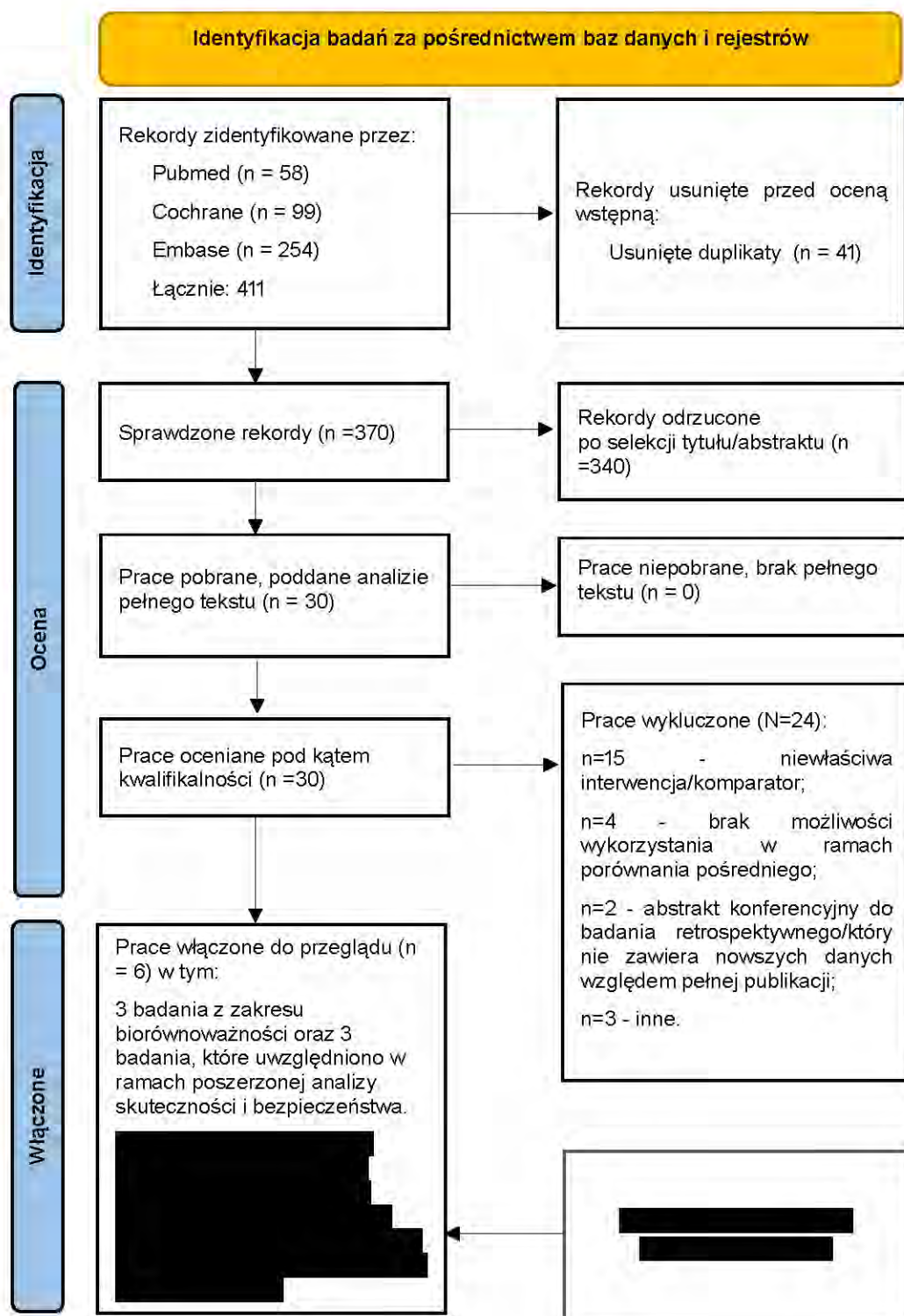
W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach porównania wnioskowanej interwencji z uwzględnioną technologią opcjonalną przedstawiono wyniki badań oceniających biorównoważność obu porównywanych terapii. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa i skuteczności dodatkowo opisano badania zidentyfikowane dla ocenianej interwencji – opisano jedynie wyniki uzyskane w ramieniu trójskładnikowego preparatu złożonego w postaci jednej tabletki. Podsumowując, w ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące badania:

- Badania z zakresu biorównoważności i farmakokinetyki wnioskowanej interwencji vs uwzględniony komparator:
 - Furihata 2016;
 - 
- Badania uwzględnione w zakresie poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa:
 - Balraj 2015 – badanie jednoramienne;
 - Abhichandani 2014 – badanie jednoramienne dostarczone przez wnioskodawcę;
 - Hiremath 2018;
 - Maladkar 2012;
 - Dodatkowe badanie z zakresu biorównoważności i farmakokinetyki wnioskowanej interwencji vs inaczej zdefiniowany komparator:
 - Gorain 2013;
 - Lee 2017;
 - Furihata 2016.

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

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

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA.



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

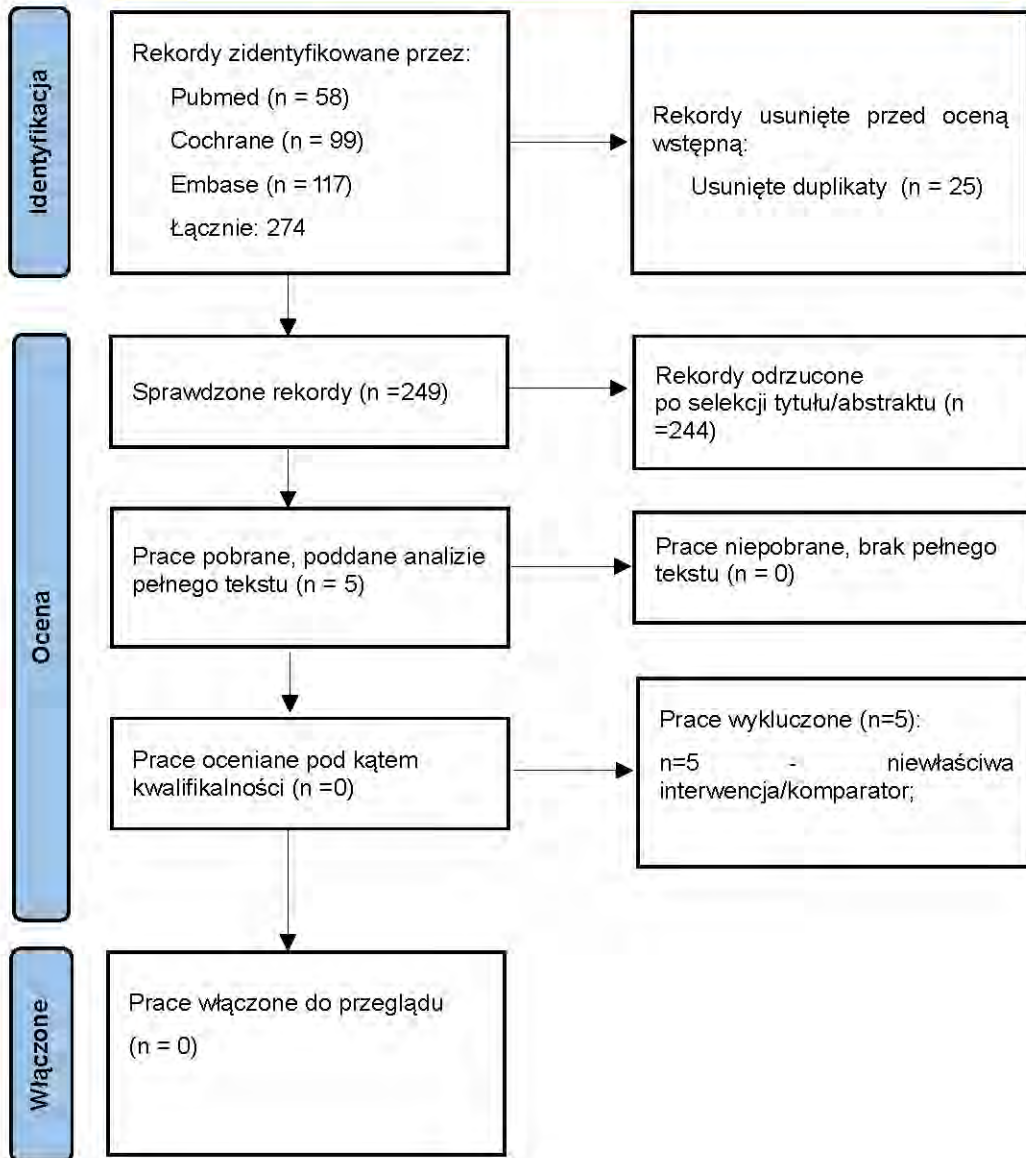
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 274 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 5 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia. W trakcie przeglądu rejestru badań klinicznych *U.S. National Institutes of Health* zidentyfikowano jedno badanie, w którym oceniono wnioskowaną interwencję w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie włączono do analizy.

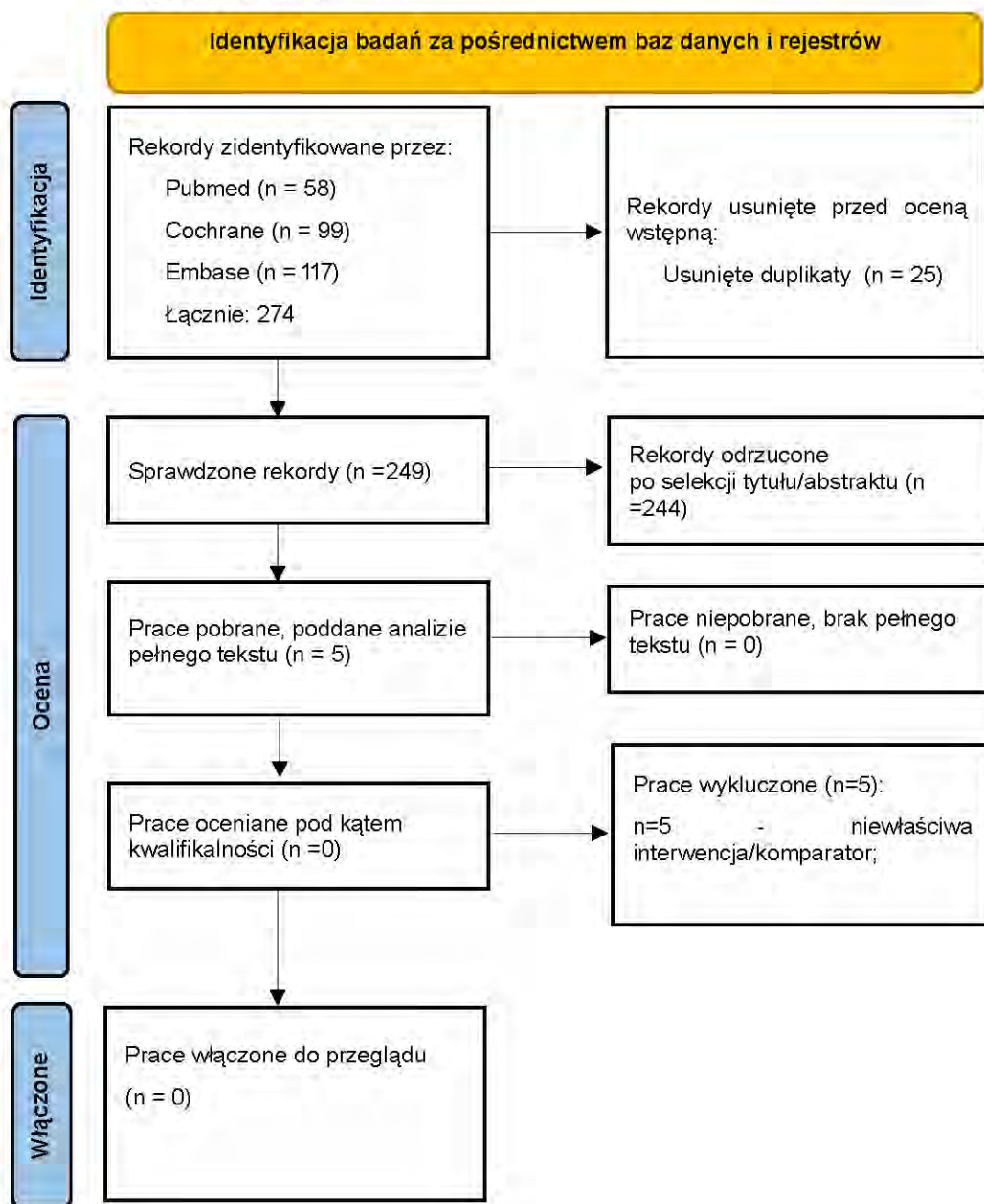
Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac wykluczonych przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań z zakresu efektywności praktycznej przedstawiono na Rys. 2.

Identyfikacja badań za pośrednictwem baz danych i rejestrów



Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA.



3.1.3 Opracowania wtórne

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

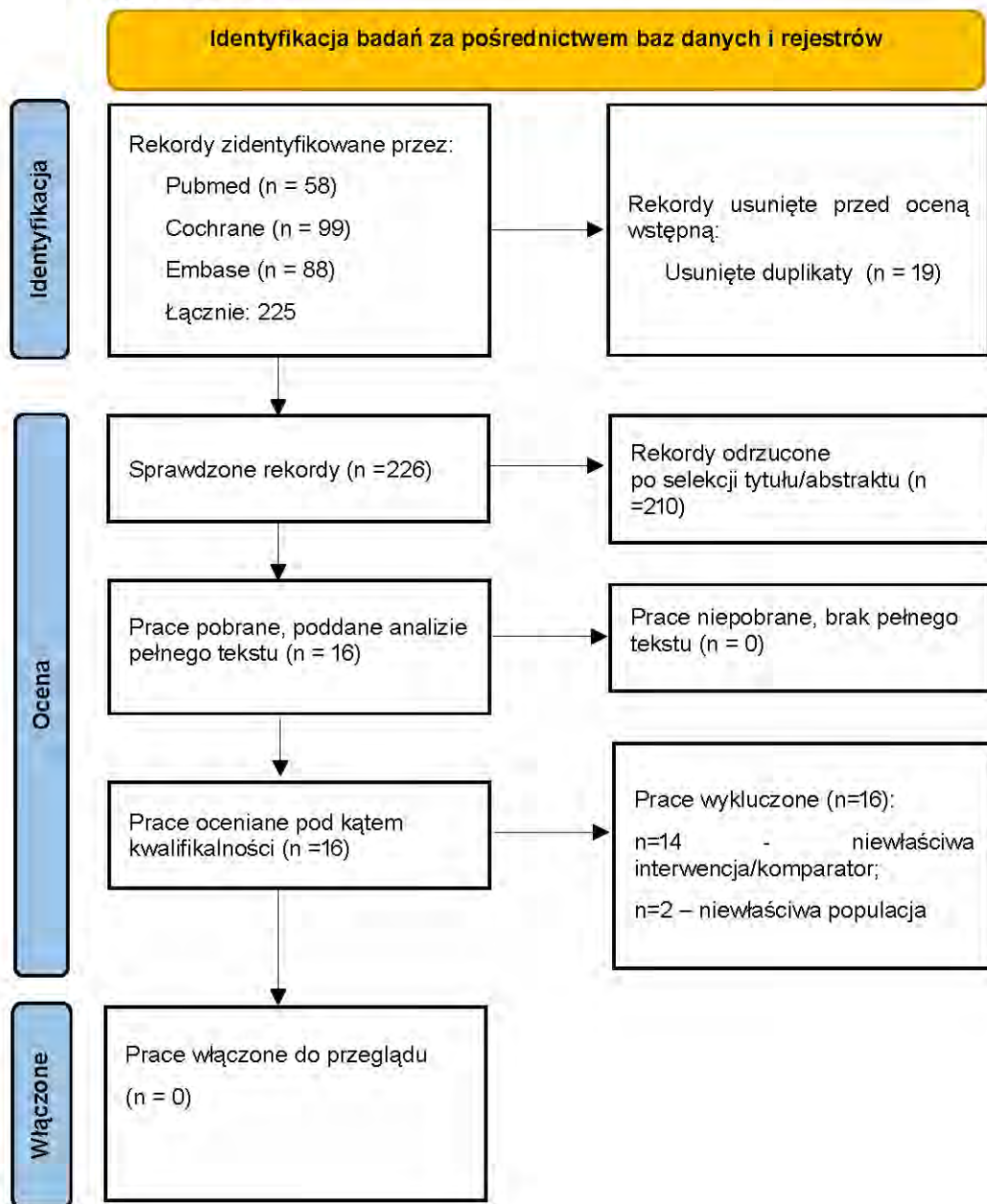
W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 245 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po

eliminacji powtórzeń, 16 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac wykluczonych przedstawiono w Aneksie 3.

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

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA.



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

W celu identyfikacji opracowań wtórnych, dodatkowo przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, tj.:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- HAS (*Haute Autorité de Santé*);
- IQWiG/G-BA (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsamer Bundesausschuss*).

W przypadku przeszukiwania stron agencji jako słowa kluczowe zastosowano: telmisartan, amlodypina, hydrochlorotiazyd. Poszukiwano jedynie raportów opublikowanych w języku angielskim lub polskim przy uwzględnieniu kryteriów włączenia opisanych w rozdziale 2.2. Data przeszukania stron agencji: 03.04.2024.

W toku przeszukiwania powyżej wymienionych stron, nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych, które dotyczyłyby wnioskowanej interwencji.

3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono ■ badania oceniające biorównoważność preparatu trójskładnikowego w postaci jednej tabletki względem uwzględnionej technologii opcjonalnej (badanie Furihata 2016 ■■■■■■). Ponadto w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono 7 badań, w ramach których oceniano wnioskowaną interwencję (w tym 3 badania zakresu biorównoważności dla porównania wnioskowanej interwencji vs inaczej zdefiniowany komparator – jedno badanie Furihata 2016 zawierało zarówno porównanie vs uwzględniony komparator jak i inaczej zdefiniowany komparator i zostało uwzględnione w dwóch miejscach, tj. w ramach analizy podstawowej oraz w ramach poszerzonej analizy). W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania oceniające biorównoważność – badanie zawierające porównanie vs uwzględniony komparator			
Akronim badania Furihata 2016	Badanie: Randomizowane, otwarte badanie skrzyżowane (ang. <i>crossover</i>) Interwencja	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none">• Zdrowi mężczyźni w wieku ≥ 20 lat i ≤ 35 lat;• Masa ciała: ≥ 50 kg i ≤ 80 kg;	Ocena biorównoważności C_{max} ; AUC_{0-t} ;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę <i>Boehringer Ingelheim</i>.</p> <p>Klasyfikacja według AOTMIT IIA</p>	<p>Jedna tabletkę zawierająca trzy substancje: Telmisartan 80 mg/Amlodypina 5 mg/Hydrochlorotiazyd 12,5 mg</p> <p>Komparator Dwie tabletkę zawierające trzy substancje: Telmisartan 80 mg/Hydrochlorotiazyd 12,5 mg + Amlodypina 5 mg</p> <p>Dwie tabletkę zawierające trzy substancje: Telmisartan 80 mg/Amlodypina 5 mg + Hydrochlorotiazyd 12,5 mg – porównanie vs tak zdefiniowany komparator uwzględniono w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa</p> <p>Czas obserwacji W przypadku porównania z T/H + A w badaniu uwzględniono 5 okresów, w przypadku porównania z T/A + H uwzględniono 4 okresy. Pacjentów podzielono na dwie grupy, każda po N=36.</p> <p>Porównanie z T/H + A dwie grupy z następującymi sekwencjami: TRRT i RTTR.</p> <p>Porównanie z T/A + H dwie grupy z następującymi sekwencjami: TRRT i RTTR.</p> <p>T oznacza podanie leku badanego, a R leku referencyjnego. Przerwa między okresami wynosiła minimum 14 dni.</p> <p>Hipoteza <i>Non-Inferiority/Equivalence</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> BMI: ≥ 18 kg/m² i ≤ 25 kg/m²; Bez istotnych klinicznie wyników i powikłań – ocena na podstawie wywiadu lekarskiego, w tym badania fizykalnego, oceny parametrów życiowych (ciśnienie krwi, tętno, temperatura ciała), wyniku EKG w układzie 12 - odprowadzeniowym, wyników badań laboratoryjnych; Podpisana i opatrzona datą pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Wszelkie wyniki badania lekarskiego (w tym ciśnienia tętniczego, tętna i EKG) odbiegające od normy i mające znaczenie kliniczne. <p>Liczba pacjentów N=72 (ITT)</p>	<p>AUC_{0-infinity}</p> <p>Pozostałe parametry Zdarzenia niepożądane.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania uwzględnione w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa			
Badania oceniające biorównoważność – badanie zawierające porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator			
<p>Akronim badania Gorain 2013</p> <p>Źródło finansowania Brak informacji. Firma Akums Drugs and Pharmaceutical Ltd dostarczyła za darmo badany lek.</p> <p>Klasyfikacja według AOTMiT IIA</p>	<p>Badanie: Randomizowane, otwarte badanie skrzyżowane (ang. <i>crossover</i>)</p> <p>Interwencja Jedna tabletkę zawierająca trzy substancje: Telmisartan 80 mg/Amlodypina 10 mg/Hydrochlorotiazyd 25 mg</p> <p>Komparator Trzy oddzielne tabletki: Telmisartan 80 mg + Amlodypina 10 mg + Hydrochlorotiazyd 25 mg</p> <p>Czas obserwacji W badaniu oceniano wyniki po podaniu pojedynczej dawki ocenianych preparatów. W badaniu uwzględniono dwa okresy: pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grup. Jedna grupa otrzymała na początku badany lek a druga lek referencyjny. Następnie w drugim etapie pacjenci z ramienia leku badanego otrzymali jedną dawkę leku referencyjnego, a pacjenci z ramienia leku referencyjnego jedną dawkę leku badanego. Przerwa między okresami wynosiła 21 dni.</p> <p>Hipoteza <i>Non-Inferiority/Equivalence</i></p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni w wieku od 18 do 45 lat; • Zdrowi fizycznie i psychicznie – ocena na podstawie wyników badania fizykalnego oraz badań laboratoryjnych; • Prawidłowe EKG, ciśnienie krwi i tętno; • BMI: $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ i $\leq 25 \text{ kg/m}^2$; • Podpisana pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak. <p>Liczba pacjentów N=24 (ITT)</p>	<p>Ocena biorównoważności C_{max}; AUC_{0-t}; $AUC_{0-\infty}$.</p> <p>Pozostałe parametry T_{max}; $T_{1/2}$; Zdarzenia niepożądane.</p>
<p>Akronim badania Lee 2017</p> <p>Źródło finansowania Brak informacji. Firma Akums Drugs and Pharmaceutical Ltd dostarczyła za darmo badany lek.</p> <p>Klasyfikacja według AOTMiT IIA</p>	<p>Badanie: Randomizowane, otwarte badanie skrzyżowane (ang. <i>crossover</i>)</p> <p>Interwencja Jedna tabletkę zawierająca trzy substancje: Telmisartan 80 mg/Amlodypina 10 mg/Hydrochlorotiazyd 25 mg</p> <p>Komparator Dwie tabletki zawierające trzy substancje: T40/A5 + H25, tabletkę zawierająca telmisartan/amlodypinę była podawana 2x, tak aby uzyskać taką samą dawkę jak w badanym leku.</p> <p>Czas obserwacji W badaniu oceniano wyniki po podaniu pojedynczej dawki ocenianych preparatów. W badaniu uwzględniono dwa okresy: pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grup (każda grupa liczyła N=20). Jedna grupa otrzymała na początku</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdrowi mężczyźni w wieku 19-50 lat; • Waga $>55 \text{ kg}$ i BMI $>17,5$ ($30,5 \text{ mg/m}^2$); • Pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroby sercowo-naczyniowe, choroby płuc, endogenne choroby żołądkowo-jelitowe lub choroby hematologiczne; • Kliniczne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub EKG; • Nadwrażliwość na którykolwiek składnik ocenianych produktów (telmisartan, amlodypina lub hydrochlorotiazyd) lub przyjmowanie którejkolwiek z wyżej wymienionych substancji w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem badania; 	<p>Ocena biorównoważności C_{max}; AUC_{last}; AUC_{inf}.</p> <p>Pozostałe parametry T_{max}; $T_{1/2}$; Zdarzenia niepożądane.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>badany lek a druga lek referencyjny. Następnie w drugim etapie pacjenci z ramienia leku badanego otrzymali jedną dawkę leku referencyjnego, a pacjenci z ramienia leku referencyjnego jedną dawkę leku badanego. Przerwa między okresami wynosiła 21 dni.</p> <p>Hipoteza <i>Non-Inferiority/Equivalence</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ciśnienie krwi niższe niż 100/60 lub wyższe niż 150/100. <p>Liczba pacjentów N=40 (ITT)</p>	
Pozostałe badania uwzględnione w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa			
<p>Akronim badania Balraj 2015</p> <p>Źródło finansowania Brak źródeł finansowania</p> <p>Klasyfikacja według AOTMiT IID</p>	<p>Badanie: Nierandomizowane, otwarte, monocentryczne, postmarketingowe</p> <p>Interwencja Jedna tabletkę zawierająca trzy substancje: 40 mg telmisartanu/5 mg amlodypiny/12,5 mg hydrochlorotiazidu</p> <p>Komparator Brak, badanie jednoramienne</p> <p>Czas obserwacji 120 dni</p> <p>Hipoteza Brak</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni z nadciśnieniem tętniczym w wieku 45-70 lat na podwójnej terapii lekowej; • Ciśnienie krwi SBP \geq 160 mmHg i DBP \geq 100 mmHg; • Świadoma zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze schorzeniami: znane lub podejrzanym wtórne nadciśnienie tętnicze, historia astmy lub dławicy piersiowej, pacjentki w ciąży lub chcące zajść w ciążę oraz te, które były w ciąży lub chciały zajść w ciążę, pacjenci ze znaną nadwrażliwością na którykolwiek z ocenianych składników. <p>Liczba pacjentów N=30 (ITT) Interwencja: n=30</p>	<p>Pierwszorzędowy Wartość ciśnienia SBP i DBP w 30., 60. i 120. dniu.</p> <p>Pozostałe Globalna ocena skuteczności i bezpieczeństwa; Zmiana poziomu ciśnienia względem wartości wyjściowej.</p>
<p>Akronim badania Hiremath 2018</p> <p>Źródło finansowania Brak informacji</p> <p>Klasyfikacja według AOTMiT IIA</p>	<p>Badanie: Randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy</p> <p>Interwencja Jedna tabletkę zawierająca trzy substancje: 20-40 mg telmisartanu/2,5-5 mg amlodypiny/6,25-12,5 mg hydrochlorotiazidu</p> <p>Komparator Jedna tabletkę składająca się z dwóch substancji: 40-80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu</p> <p>Czas obserwacji 8. tygodni</p> <p>Hipoteza <i>Superiority</i></p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (SBP 140-179 mmHg, DBP 90-109 mmHg) w wieku 18-65 lat; • Pacjenci bez choroby wieńcowej; • Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> ○ nadciśnieniem tętniczym w stadium 2 (SBP \geq 180 mmHg i DBP \geq 110 mmHg); ○ z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (SBP \geq 140 mmHg i DBP \geq 90 mmHg) stosujący monoterapię lub terapię skojarzoną w dawkach silniejszych niż skojarzenie T40/HCTZ12,5; ○ z niekontrolowaną cukrzycą (HbA1c \geq 9%); ○ z istotną chorobą sercowo-naczyniową, naczyniowo-mózgową, nerek lub wątroby; 	<p>Pierwszorzędowy Normalizacja ciśnienia w 8. tygodniu leczenia.</p> <p>Pozostałe Normalizacja ciśnienia w 4. tygodniu leczenia; Zmiana wartości ciśnienia SBP i DBP w 8. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowej; Normalizacja SBP i DBP w 4. i 8. tygodniu; Odpowiedź na leczenie; Globalna ocena skuteczności leczenia wykonana przez lekarza; Zdarzenia niepożądane.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> retinopatią złośliwą lub elektrolitową retinopatią lub zaburzeniami równowagi elektrolitowej. <p>Liczba pacjentów N=512 (ITT) Interwencja: n=256 Komparator: n=256</p> <p>W ramach niniejszej analizy nie omawiano wyników dla komparatora uwzględnionego w badaniu, ponieważ nie stanowi on technologii opcjonalnej dla wnioskowanego leku.</p>	
<p>Akronim badania Maladkar 2012</p> <p>Źródło finansowania Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Aristo Pharmaceuticals Pvt Ltd</p> <p>Klasyfikacja według AOTMIT IIA</p>	<p>Badanie: Randomizowane, zaślepienie, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy z pojedynczą ślepą próbą</p> <p>Interwencja Jedna tabletkę zawierająca trzy substancje: 40 mg telmisartanu/5 mg amlodypiny/12,5 mg hydrochlorotiazidu</p> <p>Komparator Jedna tabletkę składająca się z dwóch substancji: 40 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu</p> <p>Czas obserwacji 12. tygodni</p> <p>Hipoteza <i>Superiority</i></p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety lub mężczyźni z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w wieku 18-60 lat; Świadoma zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w ciąży, karmiące piersią; Wtórne nadciśnienie tętnicze; Niekontrolowana cukrzyca. <p>Liczba pacjentów N=220 (ITT) Interwencja: n=110 Komparator: n=110</p> <p>W ramach niniejszej analizy nie omawiano wyników dla komparatora uwzględnionego w badaniu, ponieważ nie stanowi on technologii opcjonalnej dla wnioskowanego leku.</p>	<p>Wartość ciśnienia SBP i DBP na początku i na końcu badania oraz zmiana względem wartości wyjściowej; Jakość życia oceniana przez badacza i przez pacjenta; Zdarzenia niepożądane.</p>
<p>Akronim badania Abhichandani 2014</p> <p>Źródło finansowania Brak informacji</p>	<p>Badanie: Nierandomizowane, otwarte, monocentryczne, postmarketingowe</p> <p>Interwencja Jedna tabletkę zawierająca trzy substancje: 40 mg telmisartanu/5 mg amlodypiny/12,5 mg hydrochlorotiazidu</p> <p>Komparator Brak, badanie jednoramienne</p> <p>Czas obserwacji 120 dni</p> <p>Hipoteza Brak</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni z nadciśnieniem tętniczym w wieku ≥ 35 lat; Ciśnienie krwi SBP ≥ 160 mmHg i DBP ≥ 100 mmHg; Świadoma zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z podejrzaną historią nadwrażliwości na którykolwiek z ustalonych leków wchodzących w skład ustalonej kombinacji dawek. Encefalopatia wątrobowa. Niewydolność wątroby lub nerek. Ciąża lub karmienie piersią. Choroba wieńcowa w wywiadzie, zastoinowa niewydolność serca lub niedawny ostry incydent sercowo-naczyniowy (w ciągu ostatnich 3 miesięcy) lub udar (w ciągu ostatnich 6 miesięcy). <p>Liczba pacjentów N=60</p>	<p>Pierwszorzędowy Wartość ciśnienia SBP i DBP w 15., 30., 60. i 120. dniu.</p> <p>Pozostałe Globalna ocena skuteczności i bezpieczeństwa; Zmiana poziomu ciśnienia względem wartości wyjściowej.</p>

A – amlodypina; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *diastolic blood pressure*); EKG – elektrokardiografia; H/HCTZ – hydrochlorotiazyd; HbA1c – hemoglobina glikowana; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *systolic blood pressure*); T – telmisartan.

3.4 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

Badania uwzględnione w ramach oceny biorównoważności

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych badań z zakresu oceny biorównoważności, w ramach ROB 2 oceniono następujące punkty końcowe:

- C_{max} – maksymalne stężenie leku [ng/ml];
- $AUC_{0-t}/AUC_{last}/AUC_{0-tz}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu [ng*h/ml];
- $AUC_{0-\infty}/AUC_{0-infinity}/AUC_{inf}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 z ekstrapolacją do nieskończoności [ng*h/ml].

Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane – badania oceniające biorównoważność.

				Waga	Proces randomizacji	Oddzielenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
Furihata 2016	T/A/H	T/H+A i T/A + H	AUCD-tz	1	?	+	+	+	?	!	
Furihata 2016	T/A/H	T/H+A i T/A + H	AUCD-infinity	1	?	+	+	+	?	!	
Furihata 2016	T/A/H	T/H+A i T/A + H	Cmax	1	?	+	+	+	?	!	
Gorain 2013	T/A/H	T+A+H	AUCD-t	1	?	+	+	+	?	!	
Gorain 2013	T/A/H	T+A+H	AUCD-∞	1	?	+	+	+	?	!	
Gorain 2013	T/A/H	T+A+H	Cmax	1	?	+	+	+	?	!	
Lee 2017	T/A/H	T/A + H	AUClast	1	?	+	+	+	?	!	
Lee 2017	T/A/H	T/A + H	AUCD-inf	1	?	+	+	+	?	!	
Lee 2017	T/A/H	T/A + H	Cmax	1	?	+	+	+	?	!	
KRKA	T/H/A	T/H+A	AUCD-t	1	?	+	+	+	?	!	
KRKA	T/A/H	T/H+A	AUCD-∞	1	?	+	+	+	?	!	
KRKA	T/A/H	T/H+A	Cmax	1	?	+	+	+	?	!	

W przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych we wszystkich uwzględnionych badaniach, uzyskano pewne zastrzeżenia w zakresie popelnienia błędu systematycznego – patrz Rys. 4. Ocenę: pewne zastrzeżenia uzyskano w domenie dotyczącej procesu randomizacji oraz w domenie związanej z selekcją raportowanych wyników. Wszystkie uwzględnione badania były badaniami randomizowanymi, przy czym żadne nie miało opisanej metody randomizacji, co uniemożliwia określenie czy została przeprowadzona poprawnie. Przy czym należy podkreślić, że wszystkie badania miały charakter *crossover*, pacjenci z obu grup stosowali zarówno lek badany jak i lek referencyjny, więc poprawność wykonania randomizacji nie powinna wpłynąć na ostateczne wyniki badania. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10.

Badania uwzględnione w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa i efektywności praktycznej

Badania RCT (Maładkar 2012 i Hiremath 2018) oceniono za pomocą narzędzia RoB 2. W ramach ROB 2 oceniono jedynie pierwszorzędowe punkty końcowe:

- normalizacja ciśnienia krwi 8. tygodniu przypadku badania Hiremath 2018;

- zmiana poziomu ciśnienia krwi (SBP/DBP) względem wartości wyjściowej w badaniu Maladkar 2012.

Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane – badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo.

Badanie	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	Ryzyko	
Maladkar 2012	T/A/H	T/H	Zmiana średniego SBP od wartości wyjściowej do 12 tyg.	1	●	?	●	●	?	●	●	Niskie ryzyko
Maladkar 2012	T/A/H	T/H	Zmiana średniego DBP od wartości wyjściowej do 12 tyg.	1	●	?	●	●	?	●	?	Pewne zastrzeżenia
Hiremath 2018	T/A/H	T/H	Normalizacja ciśnienia tętniczego po 8. tygodniu	1	●	●	●	●	?	●	●	Wysokie ryzyko

W przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych we wszystkich uwzględnionych badaniach, uzyskano wysokie ryzyko w zakresie popelnienia błędu systematycznego – patrz Rys. 5. Ocenę: wysokie ryzyko uzyskano w domenie dotyczącej procesu randomizacji, natomiast w domenie dotyczącej selekcji raportowanych danych uzyskano pewne zastrzeżenia. Dwa z trzech punktów domeny dotyczącej odchylenia od zaplanowanych interwencji uzyskały pewne zastrzeżenia, a pozostały jeden otrzymał ocenę: niskie ryzyko. Uwzględnione badania były badaniami randomizowanymi, przy czym żadne nie miało opisanej metody randomizacji, co uniemożliwia określenie czy została przeprowadzona poprawnie. W przypadku żadnego z uwzględnionych badań nie dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, wskazujących, że oceniane punkty końcowe były mierzone za pomocą kilku alternatywnych metod. W przypadku pozostałych ocenianych domen uzyskano niskie ryzyko popelnienia błędu systematycznego. Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10.

Badania jednoramienne oceniono za pomocą skali NICE. Badania charakteryzowały się umiarkowaną jakością (6/8 pkt w przypadku badania NCT03021265, 5/8 pkt w przypadku badania Balraj 2015 oraz 6/8 dla badania Abhichandani 2014). Szczegółową ocenę badań przedstawiono w aneksie 11.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem. Wszystkie badania zidentyfikowane dla wnioskowanej interwencji dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana, tj. uwzględniały pacjentów z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym.

Wnioskowane wskazanie dotyczy stosowania leku Tolutris® w leczeniu zastępczym samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów

lecniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek. W związku z powyższym ważnym aspektem oceny wnioskowanego leku jest uwzględnienie parametrów farmakokinetycznych dotyczących biorównoważności stosowania połączenia telmisartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazynu w jednej tabletkce oraz skojarzenia telmisartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazynu w 2 osobnych tabletkach. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA) – wytyczne z zakresu projektowania badań klinicznych dotyczących produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia, podkreślono, że podstawowym celem stosowania produktów złożonych w ramach terapii substytucyjnej jest zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych przez pacjenta, co z kolei może przyczynić się do poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych [EMA 2016]. W przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej do analizy włączono 2 badania, w ramach których oceniono biorównoważność wnioskowanego preparatu względem przyjętej technologii opcjonalnej – badania przeprowadzone w grupie zdrowych ochotników. Do analizy włączono również dodatkowo 3 badania, w których porównywano wnioskowany preparat względem inaczej zdefiniowanego komparatora. W zidentyfikowanych badaniach oceniano parametry farmakokinetyczne wyszczególnione w wytycznych EMA [EMA 2010] dotyczących projektowania badań z zakresu biorównoważności, tj. pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu [AUC, (ang. *area under the curve*)], maksymalne stężenie leku w osoczu [C_{max} , (ang. *maximum plasma concentration*)] oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu [T_{max} , (ang. *time until Cmax is reached*)].

Ponadto w oparciu o badanie dotyczące biorównoważności, w styczniu 2023, produkt leczniczy Ylpio[®] (jedna tabletkka dwuskładnikowa: telmisartan/indapamid), uzyskał pozytywną opinię Prezesa AOTMiT [Ylpio 2023]. Produkt leczniczy Ylpio[®], podobnie jak wnioskowana interwencja, oceniany był w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego.

W ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa opisano wyniki badań eksperymentalnych (badania RCT, badania jednoramienne), w ramach których uwzględniono ocenianą interwencje (badania, w których uwzględniono szerszą populację niż populacja wnioskowana) – badania przeprowadzone w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Dodatkowo w ramach badań z zakresu efektywności praktycznej opisano wyniki badania (NCT01911780), w którym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniono wnioskowaną interwencję. Do badania włączono pacjentów, którym przepisano preparat Micatrio[®] (takie same połączenie jak we wnioskowanej interwencji, tj. telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd) według uznania badaczy na podstawie japońskiej ulotki dołączonej do opakowania. Zgodnie z informacjami zawartymi w ulotce leku Micatrio[®], lek ten nie jest zalecany do stosowania w I linii leczenia nadciśnienia tętniczego. W zakresie środków ostrożności związanych z dawkowaniem i podawaniem leku Micatrio[®] wymieniono, że należy rozważyć zmianę na preparat Micatrio[®] u pacjentów którzy otrzymują telmisartan, amlodypinę i hydrochlorotiazyd (w takich dawkach jak w produkcie

Micatrio®) przez pewien okres w sposób ciągły i u których uzyskano stabilną kontrolę ciśnienia krwi. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w badaniu NCT01911780, uwzględniono pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego preparatami zawierającymi telmisartan, amlodypinę i hydrochlorotiazyd, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach – populacja zgodna z wnioskowaną.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Jak opisano w rozdziale 3.1.1 w toku przeszukiwania baz danych oraz dodatkowych źródeł, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem (szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w rozdziale 3.1.1).

W toku przeszukiwania baz danych i rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano dwa badania oceniające biorównoważność wnioskowanej interwencji względem uwzględnionej technologii opcjonalnej:

- Furihata 2016 – Wyniki z badania opracowano na podstawie danych raportowanych na stronie rejestru *clinicaltrials*. Nie posiadano dostępu do pełnej publikacji – opublikowana w czasopiśmie japońskim w języku japońskim. Porównanie: FDC T80/A5/H12,5 vs T80/H12,5 + A5. Badanie obejmowało pięć okresów leczenia, każdy uczestnik badania dwa razy otrzymał oceniany preparat i preparat referencyjny (pacjenci zostali losowo przydzieleni do badanych grup). Pacjenci przydzieleni do grupy, która zaczynała badanie od zastosowania produktu ocenianego (preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki), otrzymali dodatkowo jeszcze raz oceniany produkt trójskładnikowy (dodatkowy piąty okres leczenia uwzględniono w celu oceny wpływu pożywienia na biodostępność ocenianego leku, brak wyników na *clinicaltrials* dla tej oceny). Przerwa między okresami wynosiła minimum 14 dni.

Badanie Furihata 2016 przeprowadzono w populacji azjatyckiej. Biorąc pod uwagę oceniane parametry oraz brak wpływu rasy na metabolizm poszczególnych substancji (zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL poszczególnych substancji, tj. amlodypina, telmisartan, hydrochlorotiazyd, nie zidentyfikowano żadnych zapisów, które świadczyłyby o innym metabolizmie tych leków w przypadku rasy azjatyckiej) wchodzących w skład ocenianych preparatów, nie powinno to stanowić ograniczenia niniejszej analizy.

W analizie uwzględniono następujące punkty farmakokinetyczne:

- Punkty końcowe z zakresu oceny biorównoważności:
 - C_{max} – maksymalne stężenie leku [ng/ml];
 - AUC_{0-t}/AUC_{0-tz} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu [ng*h/ml];

- AUC_{0-72} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 h, punkt końcowy oceniany w przypadku leków o długim okresie półtrwania w fazie eliminacji (takich jak amlodypina) [$ng \cdot h/ml$];
- $AUC_{0-\infty}/AUC_{0-infinity}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 z ekstrapolacją do nieskończoności [$ng \cdot h/ml$];

4.1 Ocena biorównoważności

4.1.1 Furihata 2016

W Tab. 7. podsumowano wyniki z zakresu ocenianych parametrów farmakokinetycznych w badaniu Furihata 2016. Wyniki przedstawiono dla każdej poszczególnej substancji uwzględnionej w ocenianym preparacie (preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki) i w preparacie referencyjnym (dwie oddzielne tabletki: telmisartan/hydrochlorotiazyd + amlodypina. Poszczególne oceniane parametry miały zbliżone wartości zarówno w przypadku ramienia ocenianej interwencji jak i ramienia referencyjnego.

Porównywane interwencje uznano za biorównoważne, jeżeli obliczony 90% przedział ufności (CI) dla przekształconych do postaci logarymicznej współczynników: C_{max} , AUC_{0-tz} i $AUC_{0-infinity}$ (oszacowany jako stosunek: oceniany preparat/ramię referencyjne) mieścił się w zakresie: 80% - 125%.

90% przedział ufności oszacowany dla poszczególnych analizowanych parametrów farmakokinetycznych (parametry uwzględnione w celu oceny biorównoważności porównywanych terapii, tj.: C_{max} , AUC_{0-tz} i $AUC_{0-infinity}$) mieścił się w dopuszczalnym zakresie, co oznacza, że preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki jest biorównoważny względem terapii za pomocą trzech substancji podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach – patrz Tab. 7.

Tab. 7. Ocena biorównoważności w badaniu Furihata 2016 – porównanie T80/A5/H12,5 vs T80/H12,5 + A5*.

Parametr	Telmisartan		Amlodypina		Hydrochlorotiazyd	
	T80/A5/H12,5 Średnia geometryczna	T80/H12,5 + A5 Średnia geometryczna	T80/A5/H12,5 Średnia geometryczna	T80/H12,5 + A5 Średnia geometryczna	T80/A5/H12,5 Średnia geometryczna	T80/H12,5 + A5 Średnia geometryczna
AUC_{0-tz} [$ng \cdot h/ml$]	2580	2600	159	157	600	598
90% CI dla AUC_{0-tz} [%]	96,14 - 102,38		99,84 - 103,04		98,29 - 102,40	
$AUC_{0-infinity}$ [$ng \cdot h/ml$]	2750	2730	172	170	626	624
90% CI dla $AUC_{0-infinity}$ [%]	96,32 - 103,04		99,59 - 102,87		98,23 - 102,10	
C_{max} [ng/ml]	697	726	3,62	3,57	98,5	96,6
90% CI dla C_{max} [%]	88,89 - 103,17		99,70 - 103,13		98,46 - 105,19	

A – amlodypina; AUC_{0-tz} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu; $AUC_{0-infinity}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do nieskończoności; C_{max} – maksymalne stężenie leku; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); H – hydrochlorotiazyd; T – telmisartan.

Parametr	Telmisartan		Amlodypina		Hydrochlorotiazyd	
	T80/A5/H12,5 Średnia geometryczna	T80/H12,5 + A5 Średnia geometryczna	T80/A5/H12,5 Średnia geometryczna	T80/H12,5 + A5 Średnia geometryczna	T80/A5/H12,5 Średnia geometryczna	T80/H12,5 + A5 Średnia geometryczna

* Na stronie *clinicaltrials* raportowano również wyniki po pojedynczym podaniu ocenianych produktów. W przypadku wyników uzyskanych po podaniu jednej dawki analizowanych interwencji nie testowano hipotezy o biorównoważności. W związku z powyższym wyników uzyskanych po podaniu jednej dawki nie przedstawiono w ramach niniejszej analizy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa trójskładnikowego preparatu w jednej tabletkce: telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd względem komparatora, tj. trzech wyżej wymienionych substancji podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o zidentyfikowane badania z zakresu biorównoważności – badania przeprowadzone w grupie zdrowych ochotników, tj. badanie Furihata 2016.

W zidentyfikowanych badaniach przedstawiono następujące wnioski z zakresu analizy bezpieczeństwa:

- W badaniu Furihata 2016, w przypadku porównania preparatu trójskładnikowego vs T80/H12,5 + A5, u 16 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane (żadne z odnotowanych zdarzeń nie miało charakteru zdarzenia poważnego) – patrz Tab. 10.

Tab. 10. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Furihata 2016 – zdarzenia które wystąpiły z częstotliwością $\geq 5\%$.

Parametr	T80/A10/H25 n/N (%)	T80/H12,5 + A5 n/N (%)
Ogółem	11/71 (15,49%)	6/72 (8,33%)
Ból głowy	7/71 (9,86%)	4/72 (5,56%)
Niedociśnienie ortostatyczne	4/71 (5,63%)	2/72 (2,78%)

A – amlodypina; H – hydrochlorotiazyd; T – telmisartan.

5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1 Ocena biorównoważności – porównanie vs inne komparatory

W toku przeszukiwania baz danych i rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano dodatkowo trzy badania, w których oceniano biorównoważność wnioskowanej interwencji względem inaczej zdefiniowanych technologii opcjonalnych, niż komparator uwzględniony w ramach niniejszej analizy:

- Furihata 2016 – Wyniki z badania opracowano na podstawie danych raportowanych na stronie rejestru clinicaltrials. Nie posiadano dostępu do pełnej publikacji – opublikowana w czasopiśmie japońskim w języku japońskim. Porównanie: FDC T80/A5/ H12,5 vs T80/A5 + H12,5. Badanie obejmowało cztery okresy leczenia, każdy uczestnik badania dwa razy otrzymał oceniany preparat i preparat referencyjny (pacjenci zostali losowo przydzieleni do badanych grup). Przerwa między okresami wynosiła minimum 14 dni.
- Gorain 2013 – Porównanie: FDC T80/A10/H25 vs T80 + A10 + H25. Badanie obejmowało dwa okresy leczenia. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do ramienia badanego leku i ramienia referencyjnego i otrzymali pojedynczą dawkę leku. Następnie w drugim etapie pacjenci z ramienia leku badanego otrzymali jedną dawkę leku referencyjnego, a pacjenci z ramienia leku referencyjnego jedną dawkę leku badanego. Przerwa między okresami wynosiła 21 dni.
- Lee 2017 – Porównanie: FDC T80/A10/H25 vs T80/A10 + H25. Badanie obejmowało dwa okresy leczenia. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do ramienia badanego leku i ramienia referencyjnego i otrzymali pojedynczą dawkę leku. Następnie w drugim etapie pacjenci z ramienia leku badanego otrzymali jedną dawkę leku referencyjnego, a pacjenci z ramienia leku referencyjnego jedną dawkę leku badanego. Przerwa między okresami wynosiła 21 dni.

Wyżej wymienione badania przeprowadzono w populacji azjatyckiej. Biorąc pod uwagę oceniane parametry oraz brak wpływu rasy na metabolizm poszczególnych substancji (zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL poszczególnych substancji, tj. amlodypina, telmisartan, hydrochlorotiazyd, nie zidentyfikowano żadnych zapisów, które świadczyłyby o innym metabolizmie tych leków w przypadku rasy azjatyckiej) wchodzących w skład ocenianych preparatów, nie powinno to stanowić ograniczenia niniejszej analizy.

W analizie uwzględniono następujące punkty farmakokinetyczne:

- Punkty końcowe z zakresu oceny biorównoważności:
 - C_{max} – maksymalne stężenie leku [ng/ml];
 - $AUC_{0-t}/AUC_{last}/AUC_{0-tz}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu [ng*h/ml];

- $AUC_{0-\infty}/AUC_{0-\text{infinity}}/AUC_{\text{inf}}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 z ekstrapolacją do nieskończoności [ng*h/ml];
- Dodatkowe parametry farmakokinetyczne:
 - T_{max} – czas w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku [h];
 - $T_{1/2}$ – okres półtrwania leku w osoczu/krwii pełnej w fazie eliminacji [h].

5.1.1 Furihata 2016

Ocena biorównoważności

W Tab. 11 podsumowano wyniki z zakresu ocenianych parametrów farmakokinetycznych w badaniu Furihata 2016. Wyniki przedstawiono dla każdej poszczególnej substancji uwzględnionej w ocenianym preparacie (preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki) i w preparacie referencyjnym (dwie oddzielne tabletki: telmisartan/amlodypina + hydrochlorotiazyd). Poszczególne oceniane parametry miały zbliżone wartości zarówno w przypadku ramienia ocenianej interwencji jak i ramienia referencyjnego.

Porównywane interwencje uznano za biorównoważne, jeżeli obliczony 90% przedział ufności (CI) dla przekształconych do postaci logarymicznej współczynników: C_{max} , AUC_{0-tz} i $AUC_{0-\text{infinity}}$ (oszacowany jako stosunek: oceniany preparat/ramię referencyjne) mieścił się w zakresie: 80% - 125%.

90% przedział ufności oszacowany dla poszczególnych analizowanych parametrów farmakokinetycznych (parametry uwzględnione w celu oceny biorównoważności porównywanych terapii, tj.: C_{max} , AUC_{0-tz} i $AUC_{0-\text{infinity}}$) mieścił się w dopuszczalnym zakresie, co oznacza, że preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki jest biorównoważny względem terapii za pomocą trzech substancji podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach – patrz Tab. 11.

Tab. 11. Ocena biorównoważności w badaniu Furihata 2016 – porównanie T80/A5/H12,5 vs T80/A5 + H12,5.

Parametr	Telmisartan		Amlodypina		Hydrochlorotiazyd	
	T80/A5/H12,5 Średnia geometryczna	T80/A5 + H12,5 Średnia geometryczna	T80/A5/H12,5 Średnia geometryczna	T80/A5 + H12,5 Średnia geometryczna	T80/A5/H12,5 Średnia geometryczna	T80/A5 + H12,5 Średnia geometryczna
AUC_{0-tz} [ng*h/ml]	2850	2790	171	172	638	611
90% CI dla AUC_{0-tz} [%]	98,94 - 105,08		98,08 - 100,94		102,53 - 106,10	
$AUC_{0-\text{infinity}}$ [ng*h/ml]	3090	3120	184	185	661	634
90% CI dla $AUC_{0-\text{infinity}}$ [%]	96,80 - 103,80		97,94 - 100,93		102,68 - 106,10	
C_{max} [ng/ml]	718	694	3,69	3,68	104	94,7
90% CI dla C_{max} [%]	97,03 - 110,99		98,45 - 101,72		106,87 - 113,54	

A – amlodypina; AUC_{0-tz} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu; $AUC_{0-\text{infinity}}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do nieskończoności; C_{max} – maksymalne stężenie leku; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); H – hydrochlorotiazyd; T – telmisartan.

Ocena bezpieczeństwa leczenia

W badaniu Furihata 2016, w przypadku porównania preparatu trójskładnikowego vs T80/A5 + H12,5 (NCT02121535) nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

5.1.2 Gorain 2013

Ocena biorównoważności

W Tab. 12 podsumowano wyniki z zakresu ocenianych parametrów farmakokinetycznych w badaniu Gorain 2013. Wyniki przedstawiono dla każdej poszczególniej substancji uwzględnionej w ocenianym preparacie (preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki) i w preparacie referencyjnym (trzy oddzielne tabletki). Poszczególne oceniane parametry miały zbliżone wartości zarówno w przypadku ramienia ocenianej interwencji jak i ramienia referencyjnego. Wyniki analizy wariancji (ANOVA), przeprowadzonej przez autorów publikacji, wykazały, że forma FDC (ang. *fixed dose combination*), nie wpłynęła na wyniki żadnego z podstawowych parametrów farmakokinetycznych ocenianych dla wszystkich poszczególnych substancji.

Porównywane interwencje uznano za biorównoważne, jeżeli obliczony 90% przedział ufności (CI) dla przekształconych do postaci logarytmicznej współczynników: C_{max} , AUC_{0-t} i $AUC_{0-\infty}$ (oszacowany jako stosunek: oceniany preparat/ramię referencyjne) mieścił się w zakresie: 80% - 125%.

90% przedział ufności oszacowany dla poszczególnych analizowanych parametrów farmakokinetycznych (parametry uwzględnione w celu oceny biorównoważności porównywanych terapii, tj.: C_{max} , AUC_{0-t} i $AUC_{0-\infty}$) mieścił się w dopuszczalnym zakresie, co oznacza, że preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki jest biorównoważny względem terapii za pomocą trzech substancji podawanych w trzech oddzielnych tabletkach – Tab. 12.

Tab. 12. Ocena biorównoważności w badaniu Gorain 2013.

Parametr	Telmisartan		Amlodypina		Hydrochlorotiazyd	
	T80/A10/H25 Średnia (SD)	T80 + A10 + H25 Średnia (SD)	T80/A10/H25 Średnia (SD)	T80 + A10 + H25 Średnia (SD)	T80/A10/H25 Średnia (SD)	T80 + A10 + H25 Średnia (SD)
AUC_{0-t} [ng*h/ml]	1 917,64 (284,37)	2 014,76 (261,81)	161,48 (25,63)	162,11 (12,12)	822,85 (54,29)	829,32 (46,75)
90% CI dla AUC_{0-t}^* [%]	98,01 - 100,60		97,90 - 101,59		99,30 - 100,45	
$AUC_{0-\infty}$ [ng*h/ml]	2 824,62 (442,58)	2 984,99 (420,45)	219,75 (27,70)	230,57 (17,42)	1 027,25 (59,00)	1 042,82 (60,46)
90% CI dla $AUC_{0-\infty}^*$ [%]	97,90 - 100,64		97,56 - 100,48		99,27 - 100,30	
C_{max} [ng/ml]	108,84 (13,60)	114,78 (12,32)	5,23 (0,91)	4,99 (0,56)	97,81 (10,78)	93,73 (10,02)
90% CI dla C_{max}^* [%]	97,17 - 100,44		94,38 - 110,69		99,26 - 102,56	

A – amlodypina; AUC_{0-t} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu; $AUC_{0-\infty}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do nieskończoności; C_{max} – maksymalne stężenie leku; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); H – hydrochlorotiazyd; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); T – telmisartan.

* W tabeli przedstawiono wyniki przekształcone do postaci logarytmicznej.

Dodatkowe parametry farmakokinetyczne

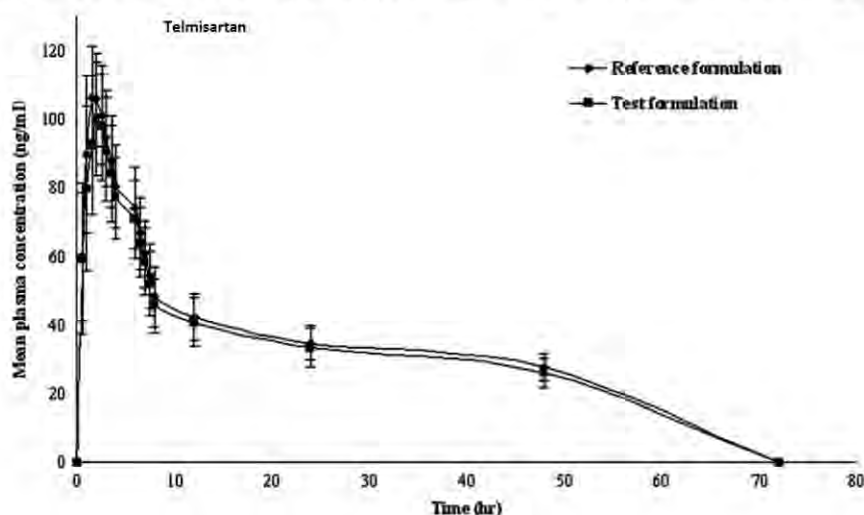
Zarówno w przypadku czasu w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku jak i okresu półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej w fazie eliminacji, uzyskano zbliżone wartości w ramieniu badanego leku jak i w ramieniu referencyjnym – patrz Tab. 13. Wyniki analizy wariancji (ANOVA), przeprowadzonej przez autorów publikacji, wykazały, że forma FDC (ang. *fixed dose combination*), nie wpłynęła na wyniki żadnego z podstawowych parametrów farmakokinetycznych ocenianych dla wszystkich poszczególnych substancji. Na Rys. 6 przedstawiono średnie stężenie leku w osoczu w zależności od czasu – porównanie leku badanego vs lek referencyjny. Dane przedstawione na wykresach nie wskazują na żadne zauważalne różnice w T_{max} i $T_{1/2}$ dla obu porównywanych interwencji.

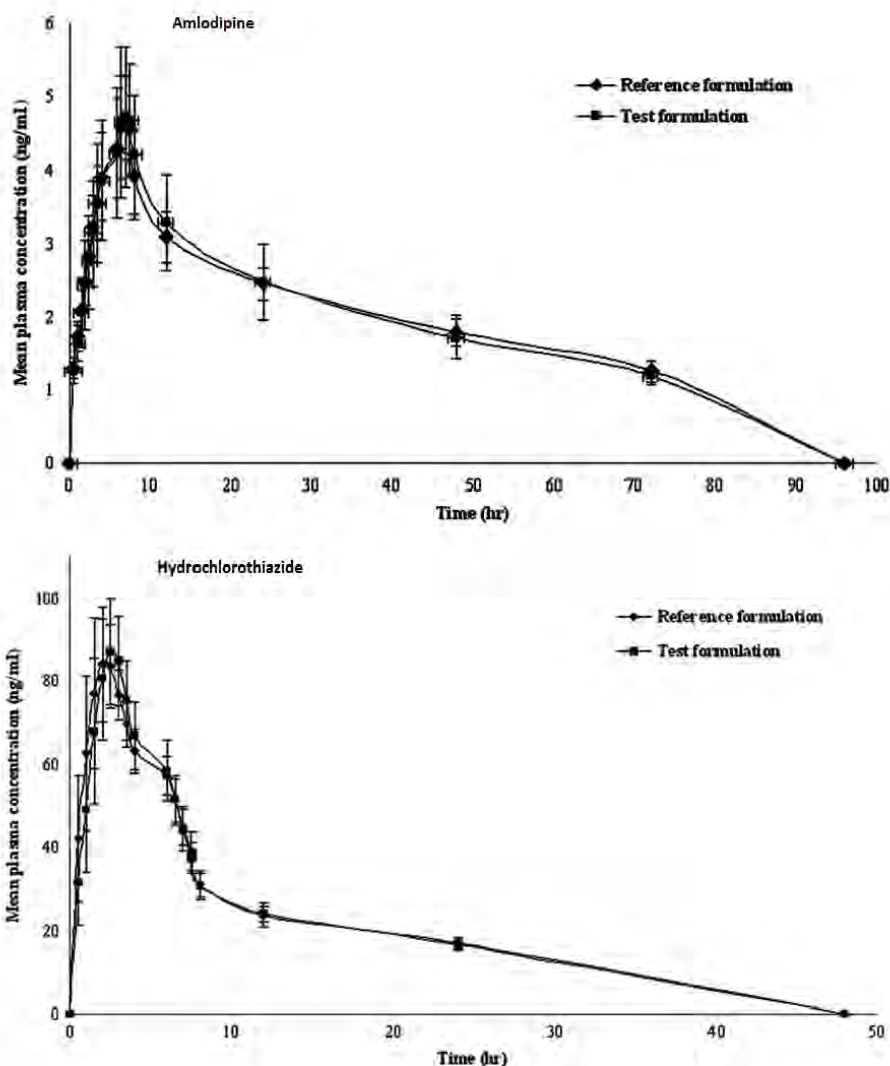
Tab. 13. Dodatkowe parametry farmakokinetyczne oceniane w badaniu Gorain 2013.

Parametr	Telmisartan		Amlodypina		Hydrochlorotiazyd	
	T80/A10/H25 Średnia (SD)	T80 + A10 + H25 Średnia (SD)	T80/A10/H25 Średnia (SD)	T80 + A10 + H25 Średnia (SD)	T80/A10/H25 Średnia (SD)	T80 + A10 + H25 Średnia (SD)
T_{max} [h]	1,875 (0,52)	1,542 (0,46)	7,38 (0,56)	7,25 (0,51)	2,40 (0,55)	1,94 (0,52)
$T_{1/2}$ [h]	24,008 (2,34)	23,877 (2,34)	34,20 (3,17)	37,34 (3,20)	8,51 (0,49)	8,70 (0,63)

A – amlodypina; H – hydrochlorotiazyd; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); T – telmisartan; T_{max} – czas w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku; $T_{1/2}$ – okres półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej w fazie eliminacji.

Rys. 6. Średnie stężenie leku w osoczu w zależności od czasu w przypadku poszczególnych analizowanych substancji – wyniki badania Gorain 2013.





Ocena bezpieczeństwa leczenia

W badaniu Gorain 2013 zaznaczono, że oba oceniane preparaty (preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki vs trzy oddzielne tabletki), były dobrze tolerowane przez osoby biorące udział w badaniu. W obu okresach badania u żadnego z uczestników nie zaobserwowano żadnego zdarzenia niepożądanego.

5.1.3 Lee 2017

Ocena biorównoważności

W Tab. 14. podsumowano wyniki z zakresu ocenianych parametrów farmakokinetycznych w badaniu Lee 2017. Wyniki przedstawiono dla każdej poszczególnej substancji uwzględnionej w ocenianym preparacie (preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki) i w preparacie referencyjnym (dwie oddzielne tabletki). Poszczególne oceniane parametry miały zbliżone wartości zarówno w przypadku ramienia ocenianej interwencji jak i ramienia referencyjnego.

Porównywane interwencje uznano za biorównoważne, jeżeli obliczony 90% przedział ufności (CI) dla współczynników: C_{max} i AUC_{last} (oszacowany jako stosunek: oceniany preparat/ramię

referencyjne) mieścił się w zakresie: 80% - 125%. W przypadku parametru C_{max} wyznaczonego dla telmisartanu, w celu oceny biorównoważności uwzględniono 90% przedział CI na poziomie: 73,63% - 135,80%. Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji, *Ministry of Food and Drug Safety* z Korei, uznało telmisartan za lek o dużej zmienności, w przypadku którego zmienność wewnątrzsobnicza jest równa lub przekracza 30% maksymalnego stężenia. W związku z powyższym, w przypadku C_{max} ocenianego dla telmisartanu uwzględniono inny 90% przedział CI w celu oceny biorównoważności.

90% przedział ufności oszacowany dla poszczególnych analizowanych parametrów farmakokinetycznych (parametry uwzględnione w celu oceny biorównoważności porównywanych terapii, tj.: C_{max} i AUC_{last}) mieścił się w dopuszczalnym zakresie, co oznacza, że preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki jest biorównoważny względem terapii za pomocą trzech substancji podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach – Tab. 14.

Tab. 14. Ocena biorównoważności w badaniu Lee 2017.

Parametr	Telmisartan		Amlodypina		Hydrochlorotiazyd	
	T80/A10/H25 Średnia geometryczna *	T80/A10 + H25 [^] Średnia geometryczna *	T80/A10/H25 Średnia geometryczna *	T80/A10 + H25 [^] Średnia geometryczna *	T80/A10/H25 Średnia geometryczna *	T80/A10 + H25 [^] Średnia geometryczna *
AUC_{last} [ng*h/ml]	2 641,68	2 657,76	320,03	303,30	1 178,30	1 118,56
90% CI dla AUC_{last} [%]	94,14 - 104,96		101,85 - 109,30		102,13 - 108,64	
AUC_{inf} [ng*h/ml] **	3 596,92	3 668,19	362,22	347,04	1 233,15	1 185,05
C_{max} [ng/ml]	469,56	410,14	7,52	7,11	210,59	178,35
90% CI dla C_{max} [%]	102,46 - 127,92		101,70 - 110,14		112,17 - 124,28	

A – amlodypina; AUC_{last} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu; AUC_{inf} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do nieskończoności; C_{max} – maksymalne stężenie leku; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); H – hydrochlorotiazyd; T – telmisartan.

[^] Pacjenci dostawali dwie tabletki zawierające telmisartan/amlodypinę w dawce 40 mg/5 mg; * Średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; ** Nie oceniano 90% CI, w tabeli podano wartości oszacowane dla średniej geometrycznej.

Dodatkowe parametry farmakokinetyczne

Zarówno w przypadku czasu w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku jak i okresu półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej w fazie eliminacji, uzyskano zbliżone wartości w ramieniu badanego leku jak i w ramieniu referencyjnym – patrz Tab. 15. Na Rys. 7 przedstawiono średnie stężenie leku w osoczu w zależności od czasu – porównanie leku badanego vs lek referencyjny. Dane przedstawione na wykresach nie wskazują na żadne zauważalne różnice w T_{max} i $T_{1/2}$ dla obu porównywanych interwencji. T_{max} telmisartanu i HCTZ był nieco szybszy w ramieniu badanego leku względem ramienia referencyjnego, przy czym autorzy badania podkreślili, że powyższa różnica nie powinna mieć znaczącego wpływu na całkowitą absorpcję.

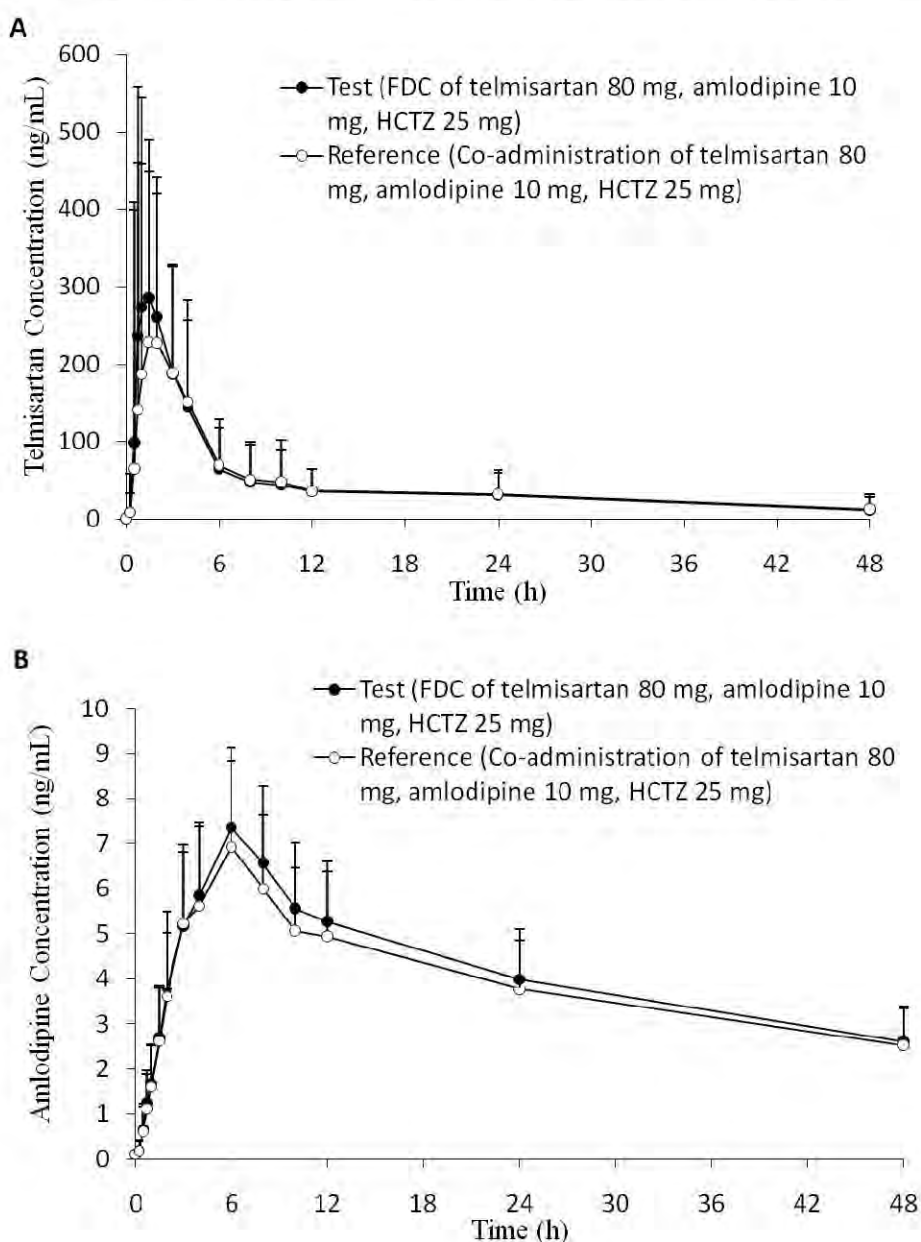
Tab. 15. Dodatkowe parametry farmakokinetyczne oceniane w badaniu Lee 2017.

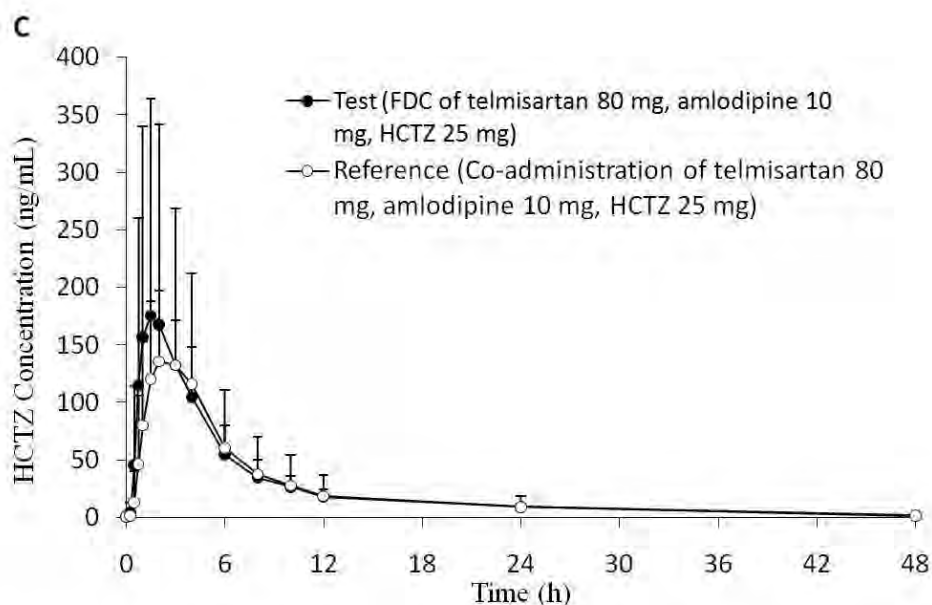
Parametr	Telmisartan		Amlodypina		Hydrochlorotiazyd	
	T80/A10/H25 Średnia geometryczna	T80/A10 + H25 [^] Średnia geometryczna	T80/A10/H25 Średnia geometryczna	T80/A10 + H25 [^] Średnia geometryczna	T80/A10/H25 Średnia geometryczna	T80/A10 + H25 [^] Średnia geometryczna
T _{max} [h]	1,17	1,55	6,06	5,66	1,45	2,12
T _{1/2} [h]	23,56	20,93	39,88	40,35	10,22	10,01

A – amlodypina; H – hydrochlorotiazyd; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); T – telmisartan; T_{max} – czas w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku; T_{1/2} – okres półtrwania leku w osoczu/krwi pełnej w fazie eliminacji.

[^] Pacjenci dostawali dwie tabletki zawierające telmisartan/amlodypinę w dawce 40 mg/5 mg.

Rys. 7. Średnie stężenie leku w osoczu w zależności od czasu w przypadku poszczególnych analizowanych substancji – wyniki badania Lee 2017.





Ocena bezpieczeństwa leczenia

W badaniu Lee 2017 oba porównywane preparaty (preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki vs dwie oddzielne tabletki zawierające trzy substancje) uznano za dobrze tolerowane. U żadnego z uczestników badania nie wystąpiły poważne lub nieoczekiwane zdarzenia nieporządne. Ogółem 40 pacjentów otrzymało FDC lub produkt referencyjny i 8 osób doświadczyło 11 zdarzeń niepożądanych. U 4 pacjentów, którym podano FDC zarejestrowano 6 zdarzeń niepożądanych oraz u 4 pacjentów, którym podano produkt referencyjny zaobserwowano 5 zdarzeń niepożądanych. Dwa zdarzenia niepożądane miały umiarkowany stopień nasilenia (ból w górnej części brzucha, biegunka). Pozostałe przypadki miały łagodny przebieg i zostały uznane za związane z ocenianymi lekami.

5.2 Badanie jednoramienne

5.2.1 Balraj 2015

W badaniu Balraj 2015 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji (badanie jednoramienne), którą stanowiło połączenie: 40 mg telmisartanu/5 mg amlodypiny/12,5 mg hydrochlorotiazidu. W badaniu wzięło udział 30 pacjentów z Indii z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg, ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mmHg). Okres leczenia wynosił 120 dni, a pacjentów oceniano w 30., 60. i 120. dniu leczenia.

Ocena skuteczności leczenia

W badaniu Balraj 2015 stwierdzono istotny statystycznie ($p < 0,0001$) spadek SBP oraz DBP w 30., 60. i 120. dniu leczenia względem wartości wyjściowej. Na koniec badania wszyscy pacjenci osiągnęli docelowe ciśnienie tętnicze. Żaden pacjent nie wykazał słabej skuteczność po zakończeniu 120-dniowego okresu badania. Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 16.

Tab. 16. Ocena skuteczności w badaniu Balraj 2015.

Parametr	Wartość wyjściowa	Dzień 30*	Dzień 60*§	Dzień 120*§
Skurczowe ciśnienie krwi (SBP)				
Średnia (SD) [mmHg]	157,3 (8,68)	148,7 (8,19)	137,3 (7,84)	127,0 (7,02)
Zmiana SBP vs wartość wyjściowa	-	-8,6 (0,49)	-20,0 (0,84)	-30,3 (1,66)
Rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP)				
Średnia (SD) [mmHg]	100,0 (6,43)	96,0 (6,21)	86,6 (6,06)	80,6 (2,53)
Zmiana DBP vs wartość wyjściowa	-	-4,0 (0,22)	-13,4 (0,37)	-19,4 (3,90)
Odsetek pacjentów osiągających docelowe ciśnienie tętnicze[^]				
>60 lat n/N (%)	-	3/10 (30)	9/10 (90)	10/10 (100)
<60 lat, n/N (%)	-	6/20 (30)	16/20 (80)	20/20 (100)
Globalna ocena skuteczności i tolerancji^{^^}				
>60 lat, odsetek pacjentów z doskonałą oceną, n/N (%)	-	3/10 (30)	9/10 (90)	10/10 (100)
<60 lat, odsetek pacjentów z doskonałą oceną, n/N (%)	-	6/20 (30%)	16/20 (80%)	20/20 (100%)

DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

* p<0,0001 vs. wartość wyjściowa; § p<0,0001 vs. dzień 30; ^ Zgodnie z zaleceniami JNC VIII (*Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) docelowa wartość dla pacjentów >60 lat wynosi 150/90 mmHg i 140/90 mmHg dla pacjentów w wieku <60 lat; ^^ Ocena skuteczności była rozpatrywana w trzech stopniach: doskonała, dobra i słaba. Słaba była dla tych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie zmieniło się w stosunku do wartości wyjściowej, dobra gdy ciśnienie tętnicze zmniejszyło się o 15% w stosunku do wartości wyjściowej i doskonała dla tych, którzy osiągnęli docelowy poziom ciśnienia tętniczego określony przez JNC VIII.

Ocena bezpieczeństwa leczenia

Bezpieczeństwo oceniano poprzez rejestrację w trakcie każdej wizyty jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych lub skarg pojawiających się podczas terapii. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmują głównie objawy związane z niedociśnieniem, takie jak niewyraźne widzenie, dezorientacja, zawroty głowy, nudności, wymioty, osłabienie lub inne niepożądane skutki zastosowanego leczenia.

Leczenie było dobrze tolerowane, a 2 z 30 pacjentów (6,66%) skarżyło się na działania niepożądane, takie jak ból i zawroty głowy oraz ogólne osłabienie.

5.2.2 Abhichandani 2014

W badaniu Abhichandani 2014 (badanie jednoramienne) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji, czyli terapii trójskładnikowej w postaci jednej tabletki: telmisartan 40 mg/amlodypina 5 mg/hydrochlorotiazynu 12,5 mg. W badaniu wzięło udział 60 pacjentów, z czego 32 stanowili mężczyźni, a 28 kobiety. Pacjentów podzielono na 3 grupy, w zależności od ich historii medycznej, tj. uwzględniono grupę pacjentów

z nadciśnieniem i cukrzycą (N=14), grupę pacjentów z nadciśnieniem i dyslipidemią (N=14) oraz grupę pacjentów z samym nadciśnieniem tętniczym (N=32).

Okres leczenia wyniósł 120 dni, a pacjentów oceniano w 15., 30., 60. i 120. dniu leczenia.

Ocena skuteczności leczenia

W badaniu stwierdzono statystycznie istotny spadek SBP oraz DBP w przypadku większości ocenianych punktów czasowych względem wartości wyjściowej (wyniki istotne statystycznie odnotowano dla każdej z analizowanych grup pacjentów). Pod koniec okresu badania:

- w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, u 7 z 14 pacjentów w grupie ciśnienie tętnicze mieściło się w zakresie 130/80 mmHg. Wskazuje to, że 50% pacjentów w grupie z nadciśnieniem i cukrzycą osiągnęło pożądany cel (130/80 mmHg) określony przez JNC VII (*Joint National Committee VII*);
- w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, u 11 z 14 pacjentów w grupie ciśnienie tętnicze mieściło się w zakresie 140/90 mmHg. Wskazuje to, że 78,5% pacjentów w grupie z nadciśnieniem i dyslipidemią osiągnęło pożądany cel (140/90 mmHg) określony przez JNC VII (*Joint National Committee VII*);
- w przypadku pacjentów z samym nadciśnieniem tętniczym, 81,25% pacjentów osiągnęło pożądany cel (140/90 mmHg) określony przez JNC VII (*Joint National Committee VII*);

Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 17.

Tab. 17. Ocena skuteczności w badaniu Abhichandani 2014.

Parametr	Wartość wyjściowa	Dzień 15	Dzień 30	Dzień 60	Dzień 120
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą					
SBP średnia (SD) [mmHg]	158 (11,2)	153 (10,4)	147 (9,75)	141 (6,64)	136 (6,13)
Zmiana SBP vs wartość wyjściowa	-	5,0 (b.d.)*	11 (b.d.)***	17 (4,56)***	22 (5,07)***
DBP średnia (SD) [mmHg]	107 (6,21)	101 (5,13)	95,3 (4,61)	90,4 (3,25)	85,3 (2,67)
Zmiana DBP vs wartość wyjściowa	-	6,0 (b.d.)**	11,7 (1,6)***	16,6 (2,96)***^	21,7 (3,54)***^^
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią					
SBP średnia (SD) [mmHg]	160 (11,4)	155 (9,88)	150 (9,97)	143 (8,05)	137 (7,54)
Zmiana SBP vs wartość wyjściowa	-	5,0 (b.d.)	10,0 (b.d.)*	17 (3,35)***	23 (3,86)***^
DBP średnia (SD) [mmHg]	107 (6,01)	100 (4,83)	95 (3,74)	89,9 (2,88)	85,3 (2,55)

Parametr	Wartość wyjściowa	Dzień 15	Dzień 30	Dzień 60	Dzień 120
Zmiana DBP vs wartość wyjściowa	-	7,0 (b.d.) **	12,0 (2,27) ***	17,1 (3,21) ****^^	21,7 (3,46) ****+
Pacjenci z samym nadciśnieniem tętniczym					
SBP średnia (SD) [mmHg]	165 (12,2)	158 (11,2)	152 (10,3)	146 (9,59)	140 (8,13)
Zmiana SBP vs wartość wyjściowa	-	7,0 (b.d.)	13,0 (b.d.)***	19 (2,61)***	25 (4,7) ****^^
DBP średnia (SD) [mmHg]	106 (4,46)	97,7 (15,2)	94,6 (3,87)	89,4 (3,08)	84,4 (3,09)
Zmiana DBP vs wartość wyjściowa	-	8,3 (b.d.)***	11,4 (0,59)***	16,6 (1,38)***	21,6 (1,37) ****+

b.d. – brak danych.

* p<0,05 vs wartość wyjściowa; ** p<0.01 vs wartość wyjściowa; *** p<0.0001 vs wartość wyjściowa; ^ p<0,05 vs 30. dzień; ^^ p<0,0001 vs 30. dzień; ^^ p<0,0001 vs 15. dzień; + p<0,0001 vs 30. dzień;

W Tab. 18 przedstawiono oceną badaczy dotyczącą ogólnej skuteczności ocenianej kombinacji trzech substancji w ustalonych dawkach. Ocenę przeprowadzono w oparciu o zadowolenie badaczy z osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi wynoszącego 140/90 mmHg w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią lub bez niej oraz 130/80 mmHg w przypadku pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą. Badacz ocenił skuteczność, stosując trzypunktową skalę (trzy odpowiedzi: skuteczność słaba, dobra i doskonała). Większość z pacjentów w każdej z analizowanych grup uzyskała doskonałą ocenę skuteczności.

Tab. 18. Ocena skuteczności w różnych grupach

	Doskonała skuteczność	Dobra skuteczność	Słaba skuteczność
Nadciśnienie tętnicze	81,25%	15,6%	3,12%
Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca	50,0%	35,7%	14,28%
Nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia	78,5%	21,42%	-

Słaba skuteczność dotyczyła pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie zmieniło się w stosunku do wartości wyjściowej, dobra - gdy ciśnienie tętnicze zmieniło się o 15% w stosunku do wartości wyjściowej, a doskonała - tych, którzy osiągnęli docelowe ciśnienie tętnicze.

Ocena bezpieczeństwa leczenia

Ogólną ocenę bezpieczeństwa oceniano podczas każdej wizyty, poprzez rejestrowanie wszelkich zdarzeń niepożądanych lub skarg, które wystąpiły podczas stosowanej terapii. W badaniu Abhichandani 2014 wszyscy pacjenci dobrze tolerowali potrójną terapię lekową i nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych.

5.3 Badanie RCT, w których uwzględniono wnioskowaną interwencję

5.3.1 Hiremath 2018

W badaniu Hiremath 2018 (badanie RCT) porównano skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji, czyli terapii trójskładnikowej w postaci jednej tabletki: telmisartan 20/40 mg/amlodypina 2,5/5 mg/hydrochlorotiazyd 6,25/12,5 mg vs terapia za pomocą dwuskładnikowej tabletki: telmisartan 40/80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg. Komparator uwzględniony w badaniu nie stanowi technologii opcjonalnej dla wnioskowanej interwencji, w związku z powyższym w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki dla ramienia interwencji (z badania wyekstrahowano tylko te dane które dotyczyły wnioskowanej interwencji). Do badania włączono pacjentów obu płci w wieku od ≥ 18 do ≤ 65 lat z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (SBP: 140-179 mmHg i DBP: 90-109 mmHg), u których wcześniej stosowana była monoterapia lub inna terapia skojarzona. Łącznie 639 pacjentów poddano badaniom przesiewowym, a 512 pacjentów randomizowano do 8-tygodniowego leczenia, w tym 256 pacjentów zostało przydzielonych do ramienia terapii trójskładnikowej w postaci jednej tabletki.

W badaniu Hiremath 2018 oceniono połączenie trójskładnikowe w postaci jednej tabletki, w dawkach innych niż te we wnioskowanym preparacie. Pacjenci rozpoczynali leczenie od dawki telmisartan 20 mg/amlodypina 2,5 mg/hydrochlorotiazyd 6,25 mg. Dopiero po 4 tygodniach leczenia, pacjenci którzy nie uzyskali normalizacji ciśnienia mieli zwiększoną dawkę co poziomu: telmisartan 40 mg/amlodypina 5 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg – dawka adekwatna do tej z wnioskowanego preparatu. W badaniu raportowano wyniki z podziałem na populacje: ITT (populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention to treat*), mITT (populacja z wyłączeniem tych uczestników badania w populacji ITT, którzy nie otrzymali zamierzonych interwencji badawczych, mimo że zostali przypisani do interwencji, ang. *modified intent-to-treat*) i PP (populacja objęta protokołem jest definiowana jako podzbiór populacji ITT, która ukończyła badanie bez żadnych poważnych naruszeń protokołu, ang. *per protocol*).

Ocena skuteczności leczenia

W 8. tygodniu leczenia normalizację ciśnienia w grupie pacjentów stosujących połączenie trójskładnikowe w postaci jednej tabletki uzyskano u 71% pacjentów. Odpowiedź na leczenie DBP, niezależnie od analizowanej populacji (ITT/mITT/PP), uzyskano u ponad 90% pacjentów. Doskonałą lub dobrą ocenę skuteczności przez lekarza odnotowano u 96,23% pacjentów. W badaniu odnotowano też istotny statystycznie spadek wartości SBP i DBP po 8. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej we wszystkich analizowanych populacjach (brak numerycznych wartości w publikacji). Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 19.

Tab. 19. Ocena skuteczności w badaniu Hiremath 2018.

Parametr	Potrójna terapia lekowa – jedna tabletką		
Normalizacja ciśnienia krwi w 4. i 8. tygodniu*, populacja ITT			
W 4. tygodniu, n/N (%)	174/256 (67,97)		
W 8. tygodniu, n/N (%)	183/256 (71,48)		
Bez zwiększania dawki w 4. tygodniu, n/N (%)	170/186 (91,40)		
Bez zwiększania dawki w 8. tygodniu, n/N (%)	142/186 (76,34)		
Ze zwiększaniem dawki w 4. tygodniu, n/N (%)	4/70 (5,71)		
Ze zwiększaniem dawki w 8. tygodniu, n/N (%)	41/70 (58,57)		
Pacjenci z cukrzycą w 4. tygodniu, n/N (%)	51/96 (53,13)		
Pacjenci z cukrzycą w 8. tygodniu, n/N (%)	47/96 (48,96)		
Pacjenci bez cukrzycy w 4. tygodniu, n/N (%)	123/160 (76,88)		
Pacjenci bez cukrzycy w 8. tygodniu, n/N (%)	136/160 (85,00)		
Normalizacja rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP) w 4. i 8. tygodniu			
	ITT	mITT	PP
Normalizacja DBP w 4. tygodniu (%)	79,69	80,95	81,86
Normalizacja DBP w 8. tygodniu (%)	76,56	77,78	79,53
Normalizacja DBP w 4. tygodniu u pacjentów bez cukrzycy (%)	89,38	91,08	91,91
Normalizacja DBP w 8. tygodniu u pacjentów bez cukrzycy (%)	90,00	91,72	93,38
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie DBP**			
	ITT	mITT	PP
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie DBP po 8. tygodniach leczenia (%)	91,25	92,99	94,85
Globalna ocena skuteczności przez lekarza***			
	ITT		
Odsetek pacjentów z doskonałą lub dobrą oceną (%)	96,23		

ITT – populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); mITT – populacja z wyłączeniem tych uczestników badania w populacji ITT, którzy nie otrzymali zamierzonych interwencji badawczych, mimo że zostali przypisani do interwencji (ang. *modified intent-to-treat*); PP – populacja objęta protokołem jest definiowana jako podzbiór populacji ITT, która ukończyła badanie bez żadnych poważnych naruszeń protokołu (ang. *per protocol*); DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*).

* Normalizacja zdefiniowana jako: pacjenci bez cukrzycy: SBP \leq 139 i DBP \leq 89 mmHg, pacjenci z cukrzycą: SBP \leq 129 i DBP \leq 79 mmHg; ** Wskaźnik odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako: DBP <90 mmHg u osób bez cukrzycy i <80 mmHg u osób z cukrzycą lub zmiana od wartości wyjściowej \geq 10 mmHg; *** Brak definicji poszczególnych kategorii.

Ocena bezpieczeństwa leczenia

W grupie terapii trójskładnikowej w postaci jednej tabletki, podczas 8. tygodniowego okresu leczenia zaobserwowano łącznie 31 zdarzeń niepożądanych, które w większości miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 3 pacjentów. Większość zdarzeń niepożądanych nie wymagała interwencji, z wyjątkiem trzech zdarzeń niepożądanych, które wymagały odstawienia badanego leku. Klinicznie istotne nieprawidłowości zaobserwowano u jednego pacjenta. W grupie przyjmującej potrójną terapię lekową zaobserwowano większą zgodność w zakresie stosowania się do zaleceń dotyczących stosowanej terapii. Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 20.

Tab. 20. Profil bezpieczeństwa w badaniu Hiremath 2018.

Zdarzenie niepożądane	Potrójna terapia lekowa – jedna tabletką (N=256)
Całkowita liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, n (%)	19 (7,42)
Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych	31
Poważne zdarzenia niepożądane, n (%)	3 (1,17)*
Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane przy uwzględnieniu ich maksymalnego nasilenia	
Łagodny, n (%)	14 (5,47)
Umiarkowany, n (%)	4 (1,56)
Ciężki, n (%)	1 (0,39)
Liczba zdarzeń niepożądanych w odniesieniu do podjętych działań	
Brak, n (%)	12 (38,71)
Leczenie objawowe, n (%)	16 (51,61)
Odstawienie badanego leku, n (%)	3 (9,68)
Liczba zdarzeń niepożądanych w zależności od wyniku zastosowanego leczenia	
Ustąpiły, n (%)	24 (77,42)
Utrzymywały się, n (%)	7 (22,58)
Pacjent wyłączony z leczenia, n (%)	-
Pacjent zmarł, n (%)**	-
Zdarzenia niepożądane zgłoszone przez ≥ 1% pacjentów	
Zaparcia	2 (0,78)
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatyninowej we krwi	1 (0,39)
Podwyższony poziom kwasu moczowego we krwi	0 (0,00)
Ból głowy	3 (1,17)
Astenia	1 (0,39)

* W tekście publikacji podano, że poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u dwóch pacjentów; ** W tekście publikacji podano, że jeden pacjent zmarł, przy czym była to śmierć niezwiązana ze stosowanym leczeniem.

5.3.2 Maladkar 2012

W badaniu Maladkar 2012 (badanie RCT) porównano skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji, czyli terapii trójskładnikowej w postaci jednej tabletki: telmisartan 40 mg/amlodypina 5 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg vs terapia za pomocą dwuskładnikowej tabletki: telmisartan 40 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg. Komparator uwzględniony w badaniu nie stanowi technologii opcjonalnej dla wnioskowanej interwencji, w związku z powyższym w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki dla ramienia interwencji (z badania wyekstrahowano tylko te dane które dotyczyły wnioskowanej interwencji). Do badania włączono 220 osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, z czego 110 pacjentów otrzymało terapię trójskładnikową w postaci jednej tabletki (106 pacjentów ukończyło badanie i zostało uwzględnionych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa). Badanie trwało 12. tygodni.

Ocena skuteczności leczenia

W badaniu Maladkar 2012 stwierdzono istotny statystycznie ($p < 0,05$) spadek SBP oraz DBP po 12. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej. W zakresie oceny jakości życia, pacjentom zadawano pytania dotyczące objawów pierwotnego nadciśnienia tętniczego, zarówno przed leczeniem, jak i po jego zakończeniu. U pacjentów stosujących terapię trójskładnikową w postaci jednej tabletki, zaobserwowano poprawę w zakresie takich objawów jak: zawroty głowy lub omdlenia, uczucie senności, osłabienie kończyn, niewyraźne widzenie, obrzęk kostek pod koniec okresu leczenia, tj. oceniana terapia wiązała się z poprawą jakości życia pacjentów. 90% badaczy oraz 86% pacjentów uważało, że terapia trójskładnikowa w postaci jednej tabletki była dobrą lub bardzo dobrą terapią. Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 21.

Tab. 21. Ocena skuteczności w badaniu Maladkar 2012.

Parametr	Wartość wyjściowa	Wartość po leczeniu w 12. tygodniu
Skurczowe ciśnienie krwi (SBP) mierzone w pozycji siedzącej		
Średnia (SD) [mmHg]	166,84 (13,52)	123,05 (7,83)
Skurczowe ciśnienie krwi (SBP) mierzone w pozycji leżącej		
Średnia (SD) [mmHg]	165,75 (15,66)	122,5 (9,38)
Rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) mierzone w pozycji siedzącej		
Średnia (SD) [mmHg]	103,62 (13,05)	81,17 (8,62)
Rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) mierzone w pozycji leżącej		
Średnia (SD) [mmHg]	100,22 (10,31)	79,45 (6,64)
Ocena terapii przez badaczy*		
Niezadowolająca, n/N (%)		5/106 (5)
Zadowolająca, n/N (%)		5/106 (5)
Dobra, n/N (%)		40/106 (38)
Bardzo dobra, n/N (%)		55/106 (52)
Ocena terapii przez pacjenta*		
Niezadowolająca, n/N (%)		5/106 (5)
Zadowolająca, n/N (%)		10/106 (9)
Dobra, n/N (%)		43/106 (41)
Bardzo dobra, n/N (%)		48/106 (45)

DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

* Dane odczytane z wykresu, brak definicji poszczególnych kategorii.

Ocena bezpieczeństwa leczenia

Oceniane leczenie było dobrze tolerowane. Wszystkie zgłaszane zdarzenia niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie wymagały aktywnego leczenia. Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 22.

Tab. 22. Profil bezpieczeństwa w badaniu Maladkar 2012.

Zdarzenie niepożądane (%)	Potrójna terapia lekowa – jedna tabletka
Nudności, n/N (%)	4/106 (3,77)
Wymioty, n/N (%)	5/106 (4,72)
Dolegliwości żołądkowo-jelitowe, n/N (%)	4/106 (3,77)
Zmęczenie, n/N (%)	4/106 (3,77)

5.4 Poszerzona analiza bezpieczeństwa – bazy danych

5.4.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Na stronie europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, nie zidentyfikowano żadnych danych dotyczących połączenia telmisartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazynu. Data ostatniego wyszukiwania: 05.04.2024 r.

5.4.2 VigAccess

Na stronie międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (*WHO Uppsala Monitoring Centre*) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania terapii złożonej: telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyn. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 23.).

Tab. 23. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 05.04.2024) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby serca	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	25
Choroby wątroby i dróg żółciowych	2
Infekcje i choroby pasożytnicze	3
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1
Fosfokinaza kreatynowa we krwi	1
Obniżone ciśnienie krwi	1
Podwyższone ciśnienie krwi	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	30
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5
Choroby układu nerwowego	27

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Kwestie związane z produktem	1
Choroby psychiczne	2
Choroby nerek i układu moczowego	3
Choroby skóry i tkanki podskórnej	5
Procedury chirurgiczne i medyczne	1
Choroby naczyniowe	4
Kwestie związane z produktem	1

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W toku przeszukiwań baz danych i rejestrów klinicznych zidentyfikowano jedno obserwacyjne, nieinterwencyjne badanie oparte na danych zebranych z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczącej leczenia nadciśnienia tętniczego w Japonii (badanie przeprowadzone w jednym ośrodku w Japonii, sponsorowane przez Boehringer Ingelheim). Głównym celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz właściwego stosowania terapii trójskładnikowej w postaci jednej tabletki: telmisartan 80 mg/amlodypina 5 mg/ hydrochlorotiazyd 12,5 mg.

Uwzględniono następujące kryteria włączenia/wykluczenia do badania:

- pacjenci obu płci w wieku ≥ 12 lat;
- pacjenci, którym przepisano tabletki złożone Micatrio[®] według uznania badaczy na podstawie japońskiej ulotki dołączonej do opakowania. Zgodnie z informacjami zawartymi w ulotce leku Micatrio[®], lek ten nie jest zalecany do stosowania w I linii leczenia nadciśnienia tętniczego. W zakresie środków ostrożności związanych z dawkowaniem i podawaniem leku Micatrio[®] wymieniono, że należy rozważyć zmianę na preparat Micatrio[®] u pacjentów którzy otrzymują telmisartan, amlodypinę i hydrochlorotiazyd (w takich dawkach jak w produkcie Micatrio[®]) przez pewien okres w sposób ciągły i u których uzyskano stabilną kontrolę ciśnienia krwi. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w badaniu NCT01911780, prawdopodobnie uwzględniono pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego preparatami zawierającymi telmisartan, amlodypinę i hydrochlorotiazyd, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach – populacja zgodna z wnioskowaną;
- pacjenci, którzy nigdy nie byli leczeni potrójną terapią lekową składającą się z połączenia telmisartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazidu;
- pisemna świadoma zgoda przed udziałem pacjenta w badaniu nie była wymogiem regulacyjnym ani prawnym.
- pacjenci, którzy uczestniczą/planują uczestniczyć w badaniu klinicznym nie byli włączani do badania NCT03021265.

Do badania włączono 676 (269 kobiet, 403 mężczyzn) osób z nadciśnieniem tętniczym. Średni wiek pacjentów włączonych do badania wynosił 68,8 (13,2) lat, w związku z czym zdecydowaną większość pacjentów stanowili dorośli pacjenci. Czas obserwacji wynosił 52 tygodnie. Badanie składało się z wizyty początkowej i wizyt kontrolnych w 4., 8., 12., 24., 36. i 52. tygodniu. Spośród wszystkich pacjentów badanie ukończyły 554 osoby. Przyczyny nieukończenia badania podsumowano w Tab. 24.

Tab. 24. Przyczyny nieukończenia badania NCT03021265.

Przyczyna	Potrójna terapia lekowa (N=122)
Zdarzenie niepożądane, n/N (%)	29/122 (24)

Przyczyna	Potrójna terapia lekowa (N=122)
Brak skuteczności, n/N (%)	3/122 (2)
Polepszenie stanu zdrowia, n/N (%)	17/122 (14)
Pacjenci utraceni z obserwacji, n/N (%)	67/122 (55%)
Nie podano przyczyny, n/N (%)	2/122 (2)
Brak wizyt, n/N (%)	4/122 (3)

Wyniki z badania podsumowano w Tab. 25.

Tab. 25. Wyniki z badania NCT03021265.

Punkt końcowy	Potrójna terapia lekowa
Pierwszorzędowy punkt końcowy	
Niepożądane reakcje na lek*, n/N (%)	32/672 [^] (4,8)
Skuteczność leczenia	
Zmiana DBP w 52. tygodniu vs wizyta początkowa średnia (SD), N=654 ^{^^} [mmHg]	-2,0 (10,0)
Zmiana SBP w 52. tygodniu vs wizyta początkowa średnia (SD), N=654 ^{^^} [mmHg]	-2,6 (15,4)
Analiza bezpieczeństwa, n/N[^] (%)	
Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny	2/672 (0,30)
Poważne zdarzenia niepożądane **	
Ogólnie	20/672 (2,98)
Neutropenia	1/672 (0,15)
Ostry zawał mięśnia sercowego	1/672 (0,15)
Niestabilna dławica piersiowa	1/672 (0,15)
Przewlekła niewydolność serca	1/672 (0,15)
Zatrzymanie krążenia i oddychania	1/672 (0,15)
Pierwotna nadczynność przytarczyc	1/672 (0,15)
Biegunka	1/672 (0,15)
Uchyłek jelita krwotoczny	1/672 (0,15)
Wrzód dwunastnicy	1/672 (0,15)
Nieprawidłowa czynność wątroby	1/672 (0,15)
Zapalenie żołądka i jelit	1/672 (0,15)
Obniżone ciśnienie krwi	1/672 (0,15)
Odwodnienie	2/672 (0,30)
Cukrzyca	1/672 (0,15)
Hiperkalemia	1/672 (0,15)
Hiponatremia	1/672 (0,15)
Choroba zwyrodnieniowa stawów	1/672 (0,15)
Rabdomioliza	1/672 (0,15)
Reumatoidalne zapalenie stawów	1/672 (0,15)
Zespół mankietu rotatorów	1/672 (0,15)

Punkt końcowy	Potrójna terapia lekowa
Nowotwór pęcherza moczowego	1/672 (0,15)
Rak okrężnicy	1/672 (0,15)
Przerzuty do kości	1/672 (0,15)
Rak trzustki	1/672 (0,15)
Nowotwór mózgu	1/672 (0,15)
Zawał mózgu	2/672 (0,30)
Brak równowagi autonomicznego układu nerwowego	1/672 (0,15)
Śpiączka	1/672 (0,15)
Uraz mózgu	1/672 (0,15)
Zamartwica	1/672 (0,15)
Aspiracja	1/672 (0,15)
Niedotlenienie	1/672 (0,15)
Przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej	1/672 (0,15)
Inne (nie wliczając ciężkich) zdarzenia niepożądane występujące u ponad 5% pacjentów	0/672 (0)

DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

[^] W zakresie analizy bezpieczeństwa 4 pacjentów zostało wykluczonych z analizy z powodu opuszczenia wizyt, pacjenci pojawili się tylko na wizycie początkowej; ^{^^} Do analizy włączono wyłącznie pacjentów z danymi z wizyty początkowej i w 52. tygodniu; * ADR (ang. *adverse drug reaction*), definiuje się jako zdarzenie niepożądane, w przypadku którego badacz lub sponsor oceniają związek przyczynowy z interwencją jako powiązany; ** Wskazuje, że zdarzenia zostały zebrane w drodze systematycznej oceny. Termin ze słownika, MedDRA 21.1.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Tolutris® (telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

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

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano natomiast 1 badanie (Furihata 2016), w ramach których oceniono biorównoważność wnioskowanej interwencji względem uwzględnionego komparatora – badanie przeprowadzone w grupie zdrowych ochotników.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych EMA – wytyczne z zakresu projektowania badań klinicznych dotyczących produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia, podkreślono, że w przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy omówiono wyniki raportowane w zidentyfikowanych badaniach z zakresu oceny biorównoważności.

Ponadto w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa omówiono również wyniki raportowane dla ramienia wnioskowanej interwencji w 4 badaniach (Balraj 2015 i Abhichandani 2014 – badania jednoramienne oraz Hiremath 2018 i Maladkar 2012 – badania RCT), w których pacjenci przyjmowali terapię trójskładnikową w postaci jednej tabletki (telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd). Zidentyfikowane badania dotyczyły szerszej populacji niż populacja wnioskowana, tj. uwzględniały pacjentów z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym. Ponadto w badaniu Hiremath 2018 oceniono połączenie trójskładnikowe w postaci jednej tabletki, w dawkach innych niż te we wnioskowanym

preparacie (tj. pacjenci rozpoczęli leczenie od dawki telmisartan 20 mg/amlodypina 2,5 mg/hydrochlorotiazyd 6,25 mg). Ponadto w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono dodatkowo wyniki trzech badań z zakresu oceny biorównoważności (Furihata 2016, Gorain 2013, Lee 2017), w których wnioskowaną interwencję porównano z inaczej zdefiniowanym komparatorem niż komparator uwzględniony w ramach niniejszej analizy.

W trakcie przeglądu rejestru badań klinicznych *U.S. National Institutes of Health* zidentyfikowano dodatkowo jedno badanie, w którym oceniono wnioskowaną interwencję w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie NCT01911780.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań jednoramiennych. Badania uwzględnione w ramach oceny biorównoważności (zarówno dwa badania uwzględnione w ramach analizy podstawowej jak i 3 badania uwzględnione w ramach poszerzonej analizy) oceniono jako niosące pewne zastrzeżenia. Ocena ta wynikała z uzyskania wyniku: pewne zastrzeżenia w dwóch domenach, tj. domenie dotyczącej procesu randomizacji oraz w domenie związanej z selekcją raportowanych wyników. Trzy badania jednoramienne charakteryzowały się umiarkowaną jakością (badania: NCT03021265 – efektywność praktyczna i Balraj 2015 oraz Abhichandani 2014 – poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa) – ocena za pomocą skali NICE. Dwa pozostałe badania randomizowane - Hiremath 2018 i Maladkar 2012 – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo oceniono jako niosące wysokie ryzyko. Ocena ta wynikała z uzyskania wyniku: wysokie ryzyko w domenie dotyczącej procesu randomizacji, a niosące pewne zastrzeżenia w domenie dotyczącej selekcji raportowanych wyników. Dwa z trzech punktów domeny dotyczącej odchylenia od zaplanowanych interwencji uzyskały pewne zastrzeżenia, a pozostały jeden otrzymał ocenę: niskie ryzyko.

Wyniki raportowane w badaniach oceniających biorównoważność

W przypadku obu analizowanych badań, 90% przedział ufności oszacowany dla poszczególnych analizowanych parametrów farmakokinetycznych (parametry uwzględnione w celu oceny biorównoważności porównywanych terapii, tj.: C_{max} , $AUC_{0-tz}/AUC_{0-t}/AUC_{0-72}$ i $AUC_{0-infinity}/AUC_{0-...}$) mieścił się w dopuszczalnym zakresie, co oznacza, że preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki jest biorównoważny względem terapii za pomocą trzech substancji podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach (telmisartan/hydrochlorotiazyd + amlodypina) – patrz Tab. 26.

Tab. 26. Podsumowanie wyników uzyskanych w badaniach oceniających biorównoważność – ocena biorównoważności.

Parametr	Telmisartan		Amlodypina		Hydrochlorotiazyd	
	T/A/H	T/H + A	T/A/H	T/H + A	T/A/H	T/H + A
Furihata 2016, średnia geometryczna						
AUC_{0-tz} [ng*h/ml]	2580	2600	159	157	600	598

Parametr	Telmisartan		Amlodypina		Hydrochlorotiazyd	
	T/A/H	T/H + A	T/A/H	T/H + A	T/A/H	T/H + A
90% CI dla AUC _{0-tz} [%]	96,14 - 102,38		99,84 - 103,04		98,29 - 102,40	
AUC _{0-infinity} [ng*h/ml]	2750	2730	172	170	626	624
90% CI dla AUC _{0-infinity} [%]	96,32 - 103,04		99,59 - 102,87		98,23 - 102,10	
C _{max} [ng/ml]	697	726	3,62	3,57	98,5	96,6
90% CI dla C _{max} [%]	88,89 - 103,17		99,70 - 103,13		98,46 - 105,19	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

A – amlodypina; AUC_{0-tz}/AUC_{0-t} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu; AUC_{0-infinity}/AUC_{0-∞} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do nieskończoności; AUC₀₋₇₂ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 h; C_{max} – maksymalne stężenie leku; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); H – hydrochlorotiazyd; T – telmisartan.

We [Redacted] uwzględnionych badaniach (Furihata 2016, [Redacted]) zaznaczono, że oba oceniane preparaty (preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki vs dwie oddzielne tabletki zawierające 3 substancje), były dobrze tolerowane przez osoby biorące udział w badaniu. W żadnym badaniu u żadnego z uczestników nie zaobserwowano żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego. Ewentualne odnotowane zdarzenia (zarówno w grupie badanego leku jak i w ramieniu referencyjnym), miały umiarkowany lub łagodny stopień nasilenia.

Wyniki raportowane w badaniach uwzględnionych w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa oraz z zakresu efektywności praktycznej

W badaniach dotyczących biorównoważności, w których oceniano wnioskowaną interwencję vs inaczej zdefiniowany komparator [tj. przyjmowanie trzech substancji wchodzących w skład wnioskowanego preparatu w formie 3 oddzielnych tabletek (badanie Gorain 2013), bądź przyjmowanie tych substancji w formie dwóch oddzielnych tabletek (połączenie telmisartan/amlodypina + hydrochlorotiazyd, badanie Furihata 2016 i Lee 2017)], wykazano że preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki jest biorównoważny względem terapii za pomocą trzech substancji podawanych w trzech lub w dwóch oddzielnych tabletkach (wniosek spójny z wynikami badań biorównoważności dla porównania wnioskowanej interwencji vs terapia telmisartan/hydrochlorotiazyd + amlodypina). W wyżej wymienionych badaniach zaznaczono, że oba oceniane preparaty (preparat trójskładnikowy w postaci

jednej tabletki vs trzy lub dwie oddzielne tabletki zawierające 3 substancje), były dobrze tolerowane przez osoby biorące udział w badaniu.

W badaniach uwzględnionych w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykazano, że wnioskowana interwencja przyczynia się do redukcji poziomu ciśnienia krwi, zarówno ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego. Odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom ciśnienia krwi był wysoki i wynosił: 100% w przypadku badania Balraj 2015[‡] (ocena po 4 miesiącach leczenia), 81,25%/50%/78,5% w badaniu Abhichandani 2014[§] (ocena po 4 miesiącach leczenia, odpowiednio grupa pacjentów z samym nadciśnieniem tętniczym, z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią) i 71% w przypadku badania Hiremath 2018 (po około 2 miesiącach leczenia)^{**}. Ponadto, w badaniach wykazano, że terapia trójskładnikowym preparatem telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd przyczynia się do poprawy jakości życia:

- w badaniu Balraj 2015 po 4 miesiącach leczenia, w przypadku 100% pacjentów skuteczność i tolerancję leczenia oceniono jako doskonałą;
- w badaniu Hiremath 2018 po dwóch miesiącach leczenia, w przypadku 96% pacjentów skuteczność terapii oceniono jako dobrą lub doskonałą;
- w badaniu Maladkar 2012 po 3 miesiącach leczenia, w przypadku 89% pacjentów terapię oceniono jako dobrą lub bardzo dobrą;
- w badaniu Abhichandani 2014 po 4 miesiącach leczenia, w przypadku 81,25% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, 50% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą oraz 78,5% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, skuteczność terapii oceniono jako doskonałą.

We wszystkich badaniach wykazano, że oceniana terapia jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Zdecydowana większość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie wymagała aktywnego leczenia (poważne zdarzenia niepożądane występowały sporadycznie).

Podobne wnioski przedstawiono również w ramach jednego zidentyfikowanego badania z zakresu efektywności praktycznej – NCT03021265. W badaniu wykazano, że wnioskowana interwencja stosowana w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest dobrze tolerowaną terapią. W 52. tygodniowym horyzoncie leczenia, niepożądane reakcje na lek wystąpiły jedynie u 5% pacjentów, natomiast poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 3% pacjentów. Redukcja ciśnienia krwi w badaniu NCT03021265 była niewielka, ponieważ w badaniu uwzględniono pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem (jako kryterium włączenia podano pacjentów, którym przepisano lek złożony Micatrio[®] według uznania badacza na podstawie japońskiej ulotki dołączonej do opakowania. Zgodnie z informacjami zawartymi

[‡] Docelowa wartość dla pacjentów >60 lat wynosi 150/90 mmHg i 140/90 mmHg dla pacjentów w wieku <60 lat.

[§] Docelowa wartość dla pacjentów z cukrzycą: 130/80 mmHg, dla pacjentów z samym nadciśnieniem i nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią: 140/90 mmHg.

^{**} Normalizacja ciśnienia zdefiniowana jako: pacjenci bez cukrzycy: SBP ≤139 i DBP ≤89 mmHg, pacjenci z cukrzycą: SBP ≤129 i DBP ≤79 mmHg.

w ulotce leku Micatrio[®], lek ten nie jest zalecany do stosowania w I linii leczenia nadciśnienia tętniczego. W zakresie środków ostrożności związanych z dawkowaniem i podawaniem leku Micatrio[®] wymieniono, że należy rozważyć zmianę na preparat Micatrio[®] u pacjentów którzy otrzymują telmisartan, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w takich dawkach jak w produkcie Micatrio[®]).

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano natomiast 1 badanie oceniające biorównoważność wnioskowanej interwencji względem uwzględnionej technologii opcjonalnej – badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach. [REDACTED]

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych EMA (wytyczne z zakresu projektowania badań klinicznych w leczeniu nadciśnienia), podkreślono, że w przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy omówiono wyniki raportowane w [REDACTED] zidentyfikowanych badaniach z zakresu oceny biorównoważności. Ponadto w oparciu o badanie dotyczące biorównoważności, w styczniu 2023, produkt leczniczy Ylpio[®] (jedna tabletki dwuskładnikowa: telmisartan/indapamid – ocena w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego), uzyskał pozytywną opinię Prezesa AOTMiT.

- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, dotyczącego porównania preparatu złożonego telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami telmisartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazidu – brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami.

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

[REDACTED] Wszystkie uwzględnione badania oceniające biorównoważność wnioskowanej interwencji względem uwzględnionego komparatora oceniano jako niosące pewne zastrzeżenia w zakresie popelnienia błędu systematycznego. Ocenę: pewne zastrzeżenia uzyskano w domenie dotyczącej procesu randomizacji oraz w domenie związanej z selekcją raportowanych wyników. Wszystkie uwzględnione badania były badaniami randomizowanymi, przy czym żadne nie miało opisanej metody

randomizacji, co uniemożliwia określenie czy została przeprowadzona poprawnie. Przy czym należy podkreślić, że wszystkie badania miały charakter *crossover*, pacjenci z obu grup stosowali zarówno lek badany jak i lek referencyjny, więc poprawność wykonania randomizacji nie powinna wpłynąć na ostateczne wyniki badania. [REDACTED]

- Wszystkie badania uwzględnione w ramach oceny biorównoważności [REDACTED] jak i badania uwzględnione w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, przeprowadzono w populacji azjatyckiej (pacjenci z Indii, Korei i Japonii). Biorąc pod uwagę oceniane parametry oraz brak wpływu rasy na metabolizm poszczególnych substancji (zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL poszczególnych substancji, tj. amlodypina, telmisartan, hydrochlorotiazyd, nie zidentyfikowano żadnych zapisów, które świadczyłyby o innym metabolizmie tych leków w przypadku rasy azjatyckiej) wchodzących w skład ocenianych preparatów, nie powinno to stanowić ograniczenia niniejszej analizy.
- W badaniach uwzględnionych w zakresie oceny biorównoważności, porównanie vs uwzględniony komparator, oceniano tylko dwie dawki preparatu trójskładnikowego i adekwatnie uwzględniono takie same dawki dla komparatora (T80/A5/H12,5 – badanie Furihata 2016 [REDACTED]). Niniejszy wniosek dotyczy jeszcze dwóch prezentacji preparatu Tolutris[®], T40/A5/H12,5 i T80/A10/H12,5, dla których nie zidentyfikowano żadnych badań z zakresu oceny biorównoważności. Przy czym należy przypuszczać, że wyniki dla tych dawek będą takie same jak w przypadku dawek dla których zidentyfikowano badania.
- Badania Balraj 2015, Hiremath 2018, Maladkar 2012, Abhichandani 2014 (badania uwzględnione w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa) dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana, tj. uwzględniały pacjentów z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym.
- W badaniu Hiremath 2018 (badanie uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa) oceniono połączenie trójskładnikowe w postaci jednej tabletki, w dawkach innych niż te we wnioskowanym preparacie. Pacjenci rozpoczynali leczenie od dawki telmisartan 20 mg/amlodypina 2,5 mg/hydrochlorotiazyd 6,25 mg. Dopiero po 4 tygodniach leczenia, pacjenci którzy nie uzyskali normalizacji ciśnienia mieli zwiększoną dawkę co poziomu: telmisartan 40 mg/amlodypina 5 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg – dawka adekwatna do tej z wnioskowanego preparatu. Po 4 tygodniach leczenia 27% miało zwiększoną dawkę.
- W badaniu NCT01911780 (badanie z zakresu efektywności praktycznej) uwzględniono pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Wnioskowaną populację stanowią dorośli pacjenci. Średni

wiek pacjentów uwzględnionych w badaniu NCT01911780 wynosił: 68,8 (SD=13,2) lat, co oznacza, że zdecydowaną większość pacjentów uwzględnionych w badaniu stanowiły osoby dorosłe.

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, dotyczącego porównania preparatu złożonego telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd względem terapii skojarzonej w dwóch oddzielnych preparatach (telmisartan/hydrochlorotiazyd + amlodypina) – brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami. Brak opracowań wtórnych wynika najprawdopodobniej z braku badań bezpośrednio porównujących preparat złożony z terapią skojarzoną za pomocą oddzielnych produktów preparatu złożonego czy też z braku badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.

Szereg badań, dotyczących innych połączeń leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, wskazuje, że terapia skojarzona ma istotny wpływ na poprawę wyników leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym również w zakresie istotnych klinicznych (tzw. twardych) punktów końcowych. W niemieckim badaniu START przeanalizowano zbiory danych dotyczących pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia i/lub chorób układu krążenia. W badaniu tym wykazano istotnie lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich w grupie pacjentów stosujących SPC co przełożyło się na lepsze wyniki leczenia. Współczynnik HR dla złożonego wyniku obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny był na korzyść schematu SPC: walsartan/amlodypina: HR=0,87 (95% CI: 0,84-0,91, $p \leq 0,001$); kandesartan/amlodypina: 0,77 (95% CI: 0,65-0,90, $p = 0,001$); walsartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: HR=0,68 (95% CI: 0,61-0,74, $p \leq 0,001$); ramipril/amlodypina: HR=0,80 (95% CI: 0,77-0,83, $p \leq 0,001$); kwas acetylosalicylowy (ASA)/atorwastatyna/ramipril: HR=0,64 (95% CI: 0,47-0,88, $p = 0,005$). Dowodzi to, że w praktyce klinicznej schematy SPC wiążą się z mniejszą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i mniejszą śmiertelnością ogólną. [Wilke 2022, Schmieder 2023]

7.4 Siła dowodów

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem złożonym wskazuje na umiarkowaną ocenę siły dowodów. Analizę oparto na wynikach 2 randomizowanych badań klinicznych oceniających biorównoważność wnioskowanej interwencji względem uwzględnionej technologii opcjonalnej. W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem. Nie zidentyfikowano również badań, które umożliwiłyby pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z uwzględnionym komparatorem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych EMA (wytyczne z zakresu projektowania badań klinicznych w leczeniu nadciśnienia), podkreślono, że w przypadku oceny produktów złożonych stosowanych w ramach terapii substytucyjnej kluczowym aspektem jest wykazanie, że składniki wchodzące w skład leku złożonego nie oddziałują na siebie, a tym samym wykazanie biorównoważności preparatu złożonego w postaci jednej tabletki vs te same substancje podawane w oddzielnych tabletkach. W związku z informacjami

przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy omówiono wyniki raportowane w dwóch zidentyfikowanych badaniach z zakresu oceny biorównoważności.

W zidentyfikowanych badaniach oceniano parametry farmakokinetyczne wyszczególnione w wytycznych EMA [EMA 2010] dotyczących projektowania badań z zakresu biorównoważności, tj. pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu, maksymalne stężenie leku w osoczu oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu.

Ponadto w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono 4 dodatkowe badania (2 badania RCT oraz 2 badania jednoramienne), w których oceniano wnioskowaną interwencję. W wyżej wymienionych badaniach uwzględniono szerszą populację niż populacja wnioskowana, tj. pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, co stanowi ograniczenie wyżej wymienionych badań. W ramach poszerzonej analizy uwzględniono również wyniki 3 badań z zakresu biorównoważności, w których ocenianą interwencję porównano z inaczej zdefiniowanym komparatorem niż przyjęty w niniejszej analizie.

Zidentyfikowano doniesienia z zakresu bezpieczeństwa terapii z jednego ośrodka monitorującego bezpieczeństwo leczenia – międzynarodowej bazy podległej WHO – Vigibase. Dane uzyskane z tej bazy wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa złożonego preparatu telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd w jednej tabletkie. Podobne wnioski przedstawiono również w ramach jednego zidentyfikowanego badania z zakresu efektywności praktycznej, w ramach którego wykazano, że terapia wnioskowaną interwencją jest dobrze tolerowana przez pacjentów.

8 Wnioski

Podsumowując, na podstawie wyników uzyskanych z dwóch badań oceniających biorównoważność połączenia telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd w jednej tabletkce względem uwzględnionej technologii opcjonalnej, wykazano że preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki jest biorównoważny względem terapii za pomocą trzech substancji podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach. We wszystkich zidentyfikowanych badaniach zaznaczono, że oba oceniane preparaty (preparat trójskładnikowy w postaci jednej tabletki vs dwie oddzielne tabletki zawierające 3 substancje), były dobrze tolerowane przez osoby biorące udział w badaniu. W żadnym badaniu u żadnego z uczestników nie zaobserwowano poważnego zdarzenia niepożądanego. Ewentualne odnotowane zdarzenia (zarówno w grupie badanego leku jak i w ramieniu referencyjnym), miały umiarkowany lub łagodny stopień nasilenia.

W badaniach uwzględnionych w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykazano, że wnioskowana interwencja przyczynia się do redukcji poziomu ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych, poprawy jakości życia oraz ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. W badaniu przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, potwierdzono, że terapia preparatem trójskładnikowym (telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd) jest dobrze tolerowana przez pacjentów.

Zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich wytycznych (wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku, wytyczne *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* z 2023 roku, wytyczne *American College of Cardiology/American Heart Association* z 2017 roku) zwrócono szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC, tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych) SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 05.04.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	hypertension [MeSH]	323 509
#2	hypertension [Text Word]	581 014
#3	high blood pressure* [Text Word]	18 654
#4	#1 OR #2 OR #3	587 401
#5	amlodipine [MeSH]	4 260
#6	amlodipine [Text Word]	6 434
#7	#5 OR #6	6 434
#8	telmisartan [MeSH]	1 916
#9	telmisartan [Text Word]	2 855
#10	#8 OR #9	2 855
#11	hydrochlorothiazide [MeSH]	7 091
#12	Hydrochlorothiazide [Text Word]	9 341
#13	#11 OR #12	9 566
#14	#7 AND #10 AND #13	70
#15	#4 AND #14	58

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 05.04.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	25 353
#2	hypertension	79 261
#3	high blood pressure*	33 146
#4	#1 OR #2 OR #3	101 596
#5	Amlodipine	4 305
#6	Telmisartan	1 535
#7	Hydrochlorothiazide	4 221
#8	#5 AND #6 AND #7	112
#9	#4 AND #8	99

Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 05.04.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	1 389 909
#2	'high blood pressure'/exp OR 'high blood pressure'	1 060 081
#3	#1 OR #2	1 393 990
#4	'amlodipine'/exp OR amlodipine	32 595
#5	'telmisartan'/exp OR telmisartan	10 367
#6	'hydrochlorothiazide'/exp OR hydrochlorothiazide	34 351
#7	#4 AND #5 AND #6	1 056
#8	#7 AND #3	926
#9	#8 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	254

Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących biorównoważności w bazie Embase 05.04.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	1 389 909
#2	'high blood pressure'/exp OR 'high blood pressure'	1 060 081
#3	#1 OR #2	1 389 909
#4	'amlodipine'/exp OR amlodipine	32 595
#5	'telmisartan'/exp OR telmisartan	10 367
#6	'hydrochlorothiazide'/exp OR hydrochlorothiazide	34 351
#7	#4 AND #5 AND #6	1 056
#8	#7 AND #3	926
#9	'bioequivalence'	15 829
#10	'bioavailability'	182 670
#11	#9 OR #10	192 725
#12	#8 AND #11	72

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 05.04.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	1 389 909
#2	'high blood pressure'/exp OR 'high blood pressure'	1 060 081
#3	#1 OR #2	1 389 909
#4	'amlodipine'/exp OR amlodipine	32 595

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	'telmisartan'/exp OR telmisartan	10 367
#6	'hydrochlorothiazide'/exp OR hydrochlorothiazide	34 351
#7	#4 AND #5 AND #6	1 056
#8	#7 AND #3	926
#9	#8 AND ('observational study'/de OR 'open study'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de)	117

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 32. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 05.04.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	1 389 909
#2	'high blood pressure'/exp OR 'high blood pressure'	1 060 081
#3	#1 OR #2	1 389 909
#4	'amlodipine'/exp OR amlodipine	32 595
#5	'telmisartan'/exp OR telmisartan	10 367
#6	'hydrochlorothiazide'/exp OR hydrochlorothiazide	34 351
#7	#4 AND #5 AND #6	1 056
#8	#7 AND #3	926
#9	#8 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	88

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

Badania pierwotne

Tab. 33. Prace włączone do przeglądu – badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Badania oceniające biorównoważność i farmakokinetykę		
Furihata 2016	Furihata K, Nakamichi N, Seki T, Tadayasu Y, Kuroki D, Nishimura S, Anzai T, Higaki J. Bioequivalence and food effect studies of a fixed-dose triple combination of telmisarta 80 mg, amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 12.5 mg in Japanese healthy volunteers. <i>Japanese Pharmacology and Therapeutics</i> (2016) 44:5 (689-702). Date of Publication: 2016.	Biorównoważność.
■	■	■
Badania wykorzystane w zakresie poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa		
Abhichandani 2014	V. Abhichandani, A. Faruqi. Evaluation of triple drug combination (telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide) in the management of hypertension. <i>Pacific Journal of Medical Sciences</i> Vol. 12, No. 2, April 2014.	Badanie jednoramienne.
Balraj 2015	Balraj MS, Faruqi AA. Efficacy and safety of triple drug fixed-dose combination of telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide in the management of hypertension. <i>Int J Res Med Sci [Internet]</i> . 2017 Jan. 10 [cited 2023 Nov. 15];3(8):1858-62.	Badanie jednoramienne.
Furihata 2016	Furihata K, Nakamichi N, Seki T, Tadayasu Y, Kuroki D, Nishimura S, Anzai T, Higaki J. Bioequivalence and food effect studies of a fixed-dose triple combination of telmisarta 80 mg, amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 12.5 mg in Japanese healthy volunteers. <i>Japanese Pharmacology and Therapeutics</i> (2016) 44:5 (689-702). Date of Publication: 2016.	Biorównoważność. Porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator.
Gorain 2013	Gorain B, Choudhury H, Halder D, Sarkar AK, Sarkar P, Biswas E, Ghosh B, Pal TK. A comparative pharmacokinetic study of a fixed dose combination for essential hypertensive patients: a randomized crossover study in healthy human volunteers. <i>Drug Res (Stuttg)</i> . 2013 Apr;63(4):177-84. doi: 10.1055/s-0033-1334882. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23471702.	Farmakokinetyka i biorównoważność. Porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator.
Hiremath 2018	Hiremath JS, Chokalingam K, Mathan G, Reddy PNC, Sharma A, Dhawan S, Toppo A. A Randomized, Double-blinded, Controlled, Multicentre Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telmisartan /Amlodipine/Hydrochlorothiazide Compared to Telmisartan/Hydrochlorothiazide in Patients with Essential Hypertension. <i>J Assoc Physicians India</i> . 2018 Dec;66(12):11-12. PMID: 31313548.	Badanie porównujące wnioskowaną interwencję z terapią za pomocą dwuskładnikowej tabletki telmisartan/hydrochlorotiazyd.
Lee 2017	Sang Young Lee, Kkot Nim Kang, Jae Hoon Kang, Kyu Ho Jeong, Sang. Pharmacokinetics of a telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide fixed-dose combination: A replicate crossover study in healthy Korean male subjects.	Farmakokinetyka i biorównoważność. Porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator.
Maladkar 2012	Maladkar M, Verma V, Narsikar K, Walinjkar R, Patil W, Saggu N, Kulkarni S. Triple drug combination of telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension. <i>Open Journal of Internal Medicine</i> 2012, 2, 67-71. doi: 10.4236/ojim.2012.22014.	Badanie porównujące wnioskowaną interwencję z terapią za pomocą dwuskładnikowej tabletki telmisartan/hydrochlorotiazyd.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 34. Prace włączone do przeglądu – badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
NCT03021265	To Evaluate Real-world Safety, Effectiveness and Appropriate Use of Micatrio® Combination Tablets Treatment in Patients With Hypertension, https://clinicaltrials.gov/study/NCT03021265?intr=Telmisartan%2FAmlodipine%2FHCITZ&page=2&rank=19#participation-criteria , dostęp online: 2023.11.16.	Badanie jednoramienne.

Opracowania wtórne

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu opracowań wtórnych spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 35. Prace wykluczone z przeglądu – badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Arif 2009	Arif AF, Kadam GG, Joshi C. Treatment of hypertension: postmarketing surveillance study results of telmisartan monotherapy, fixed dose combination of telmisartan + hydrochlorothiazide/amlodipine. <i>J Indian Med Assoc.</i> 2009 Oct; 107(10):730-3. PMID: 20469750.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak wspólnego komparatora, nie zidentyfikowano badań dla wnioskowanej interwencji vs monoterapia telmisartanem.
Chang 2010	Chang J, Yang W, Fellers T, Kahler KH, Orloff J, Xie J, Tsaneva M, Yu AP, Wu EQ. Chart review of patients on valsartan-based single-pill combinations vs. ARB-based free combinations for BP goal achievement. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2010 Sep;26(9):2203-12. doi: 10.1185/03007995.2010.500883. PMID: 20673201.	Niewłaściwa interwencja/komparator. W badaniu uwzględniono jedynie połączenia dwulekowe w jednej tabletkie.
Dhawan 2015	Dhawan S, Devarajan TV, Oommen A, Kinnagi SB, Reddy S, Jayan J, Hiremath J, Sharma AD, Patnaik A. A phase III, randomized double-blind, double-dummy, parallel assignment, comparative study to evaluate the safety and efficacy of fixed drug combination of telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide in uncontrolled essential hypertension. <i>Journal of hypertension</i> , 2015, e31.	Abstrakt konferencyjny do badania Hiremath 2018, który nie zawiera nowych danych względem pełnej publikacji.
Garabadu 2021	Garabadu N, Gupta R, Ovhal S, Brunda MS, Abhyankar M, Silki S. Expert opinion on the clinical utilization of high dose telmisartan in Indian patients with hypertension. <i>Indian Heart Journal</i> , 2021. 73. S72.	Abstrakt konferencyjny z opisem badania retrospektywnego.
Higaki 2017	Higaki J, Komuro I, Shiki K, Lee G, Taniguchi A, Ikeda H, Kuroki D, Nishimura S, Ogihara T. Effect of hydrochlorothiazide in addition to telmisartan/amlodipine combination for treating hypertensive patients uncontrolled with telmisartan/amlodipine: a randomized, double-blind study. <i>Hypertens Res.</i> 2017 Mar; 40(3):251-258. doi: 10.1038/hr.2016.124. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27761000; PMCID: PMC5339800.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego (badanie dla komparatora). Brak wspólnego komparatora, nie zidentyfikowano badań dla wnioskowanej interwencji vs terapia za pomocą dwuskładnikowej tabletki telmisartan/amlodypina.
Ishak 2018	Ishak J, Rael M, Punzi H, Gradman A, Anderson LM, Patel M, Ali S, Ferguson W, Neutel J. Additivity of nebivolol/valsartan single-pill combinations versus other single-pill combinations for hypertension. <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i> . 2018 Jan;20(1):143-149. doi: 10.1111/jch.13132. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29105958; PMCID: PMC5813198.	Niewłaściwa interwencja/komparator. W badaniu uwzględniono jedynie połączenia dwulekowe w jednej tabletkie.
Kondo 2016	Kondo K, Toh R, Ishida T, Mori K, Yasuda T, Hirata K. Comparison of telmisartan/amlodipine and telmisartan/hydrochlorothiazide in the treatment of Japanese patients with uncontrolled hypertension: the TAT-Kobe study. <i>Blood Press Monit.</i> 2016 Jun;21(3):171-7. doi: 10.1097/MBP.000000000000172. PMID: 26719915.	Niewłaściwa interwencja/komparator. W badaniu uwzględniono jedynie połączenia dwulekowe w jednej tabletkie.
Lu 2018	Lu PP, Meng X, Hu AH, Wang W, Ma LY, Zhang YQ, Zhang XZ, Ma LH, Liu LS, Zhou XL. Cardiovascular outcomes of amlodipine-based combination therapies in high-risk hypertensive patients. <i>Cardiology (2018)</i> 140 (Suppl. 1): 1-6. https://doi.org/10.1159/000491714 .	Abstrakt konferencyjny z wynikami badania Wang 2011, w którym uwzględniono niewłaściwą interwencję/komparator. W badaniu uwzględniono jedynie terapie za pomocą dwóch tabletek, w skład których wchodziły następujące substancje, tj.: amlodypina + hydrochlorotiazyd/amiloryd i telmisartan + amlodypina.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Makowski 2013	Makowski K, Gielerak G, Kramarz E, Wierzcior S, Kamiński G, Kowal J, Krzesiński P, Zegadło A, Skrobowski A. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with impaired baroreflex at rest and during orthostatic stress in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. <i>J Hum Hypertens</i> . 2013 Aug;27(8):465-73. doi: 10.1038/jhh.2013.10. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23426068.	Badanie nierandomizowane, niekontrolowane, w którym nie oceniano wnioskowanej interwencji/uwzględnionego komparatora.
Medina-Lezama 2007	Medina-Lezama J, Zea-Díaz H, Morey-Vargas OL, Bolaños-Salazar JF, Postigo-Macdonald M, Paredes-Díaz S, Corrales-Medina F, Valdivia-Ascuña Z, Cuba-Bustinza C, Villalobos-Tapia P, Muñoz-Atahualpa E, Chirinos-Pacheco J, Raj L, Chirinos JA. Prevalence and patterns of hypertension in Peruvian Andean Hispanics: the PREVENCIÓN study. <i>J Am Soc Hypertens</i> . 2007 May-Jun;1(3):216-25. doi: 10.1016/j.jash.2007.02.003. PMID: 20409853.	Badanie nierandomizowane, niekontrolowane, w którym nie oceniano wnioskowanej interwencji/uwzględnionego komparatora.
Mohamed 2016	Mohamed HM, Lamie NT. Application and validation of superior spectrophotometric methods for simultaneous determination of ternary mixture used for hypertension management. <i>Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc</i> . 2016 Feb 15;155:103-10. doi: 10.1016/j.saa.2015.11.001. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26590480.	Badanie nierandomizowane, niekontrolowane, w którym nie oceniano wnioskowanej interwencji/uwzględnionego komparatora.
Moon 2019	Moon S, Jeon J, Yu K, Kim M. Pharmacokinetic Interaction Among Telmisartan, Amlodipine, and Hydrochlorothiazide After a Single Oral Administration in Healthy Male Subjects. <i>Clin Ther</i> . 2019 Nov;41(11):2273-2282. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.08.020. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31564513.	Niewłaściwa interwencja – badanie z zakresu biorównoważności. W badaniu nie uwzględniono grupy pacjentów, która stosowała telmisartan/amlodypinę/hydrochlorotiazyd w jednej tabletkie.
Nakamichi 2016	Nakamichi N, Tadayasu Y, Seki T, Kuroki D, Nishimura S, Tanaka T, Higaki J. Drug-drug interactions study of triple combination of telmisartan 80 mg, amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 12.5 mg at the steady-state in Japanese healthy volunteers. <i>Japanese Pharmacology and Therapeutics</i> (2016) 44:5 (703-711). Date of Publication: 2016.	Brak porównania z odpowiednim komparatorem – badanie z zakresu biorównoważności. W badaniu nie uwzględniono grupy, która stosowała telmisartan, amlodypinę i hydrochlorotiazyd w trzech lub dwóch oddzielnych tabletkach.
NCT00240474	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00240474?intr=NCT00240474&rank=1 , dostęp online: 2023.11.16	Niewłaściwa interwencja/komparator. W badaniu uwzględniono jedynie stosowanie dwóch tabletek telmisartan + hydrochlorotiazyd lub amlodypina + hydrochlorotiazyd.
NCT00509470	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00509470?intr=NCT00509470&rank=1 , dostęp online: 2023.11.16	Niewłaściwa interwencja/komparator. W badaniu uwzględniono jedynie stosowanie dwóch tabletek telmisartan + hydrochlorotiazyd lub monoterapię amlodypiną.
NCT01222520	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00509470?intr=NCT00509470&rank=1 , dostęp online: 2023.11.16	Niewłaściwa interwencja/komparator. W badaniu uwzględniono jedynie stosowanie dwóch tabletek telmisartan + hydrochlorotiazyd lub monoterapię amlodypiną.
NCT01911780	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01911780?intr=Telmisartan%2FAmlodipine%2FHCTZ&page=1&rank=2 , dostęp online: 2023.11.16	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Badania NCT01911780 nie można wykorzystać w ramach porównania pośredniego ze względu na różnice w dawkach zarówno po stronie interwencji jak i wspólnego komparatora. Ponadto brak wspólnych punktów końcowych możliwych do uwzględnienia w ramach porównania pośredniego.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
NCT01975246	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01975246 , dostęp online: 2023.11.16	<i>ClinicalTrials</i> do badania Higaki 2017 wykluczonego z niniejszej analizy.
Neldam 2006	Neldam S, Edwards C; ATHOS Study Group. Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: results from a large ambulatory blood pressure monitoring study. <i>Am J Geriatr Cardiol.</i> 2006 May-Jun;15(3):151-60. doi: 10.1111/j.1076-7460.2006.05219.x. PMID: 16687967.	Niewłaściwa interwencja/komparator. W badaniu uwzględniono jedynie terapię za pomocą dwóch tabletek, tj.: amlodypina + hydrochlorotiazyd i telmisartan + hydrochlorotiazyd.
Neutel	Neutel JM, Smith DGH, Reilly PA, 1999: The efficacy and safety of telmisartan compared to enalapril in patients with severe hypertension. <i>IJCP</i> 1999, 53(3): 175-178.	Niewłaściwa interwencja/komparator. W pierwszej kolejności podawano telmisartan lub enalapryl, a następnie po pewnym czasie podawano amlodypinę i hydrochlorotiazyd.
Pinto 2018	Pinto D, Rodrigues AP, Nunes B. Initial therapeutic choices for hypertension in the Portuguese Sentinel Practice Network. <i>Rev Port Cardiol (Engl Ed).</i> 2018 Aug;37(8):657-663. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2017.10.016. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30029818.	Badanie nierandomizowane, niekontrolowane, w którym nie oceniano wnioskowanej interwencji/uwzględnionego komparatora.
Salam 2013	Salam A, Webster R, Singh K, Kallakuri S, Rodgers A, Prabhakaran D, Maulik PK, Jan S, Thom S, Naik N, Guggilla R, Selak V, Patel A. Triple pill vs Usual care Management for Patients with mild-to-moderate Hypertension (TRIUMPH): Study protocol. <i>Am Heart J.</i> 2014 Feb;167(2):127-32. doi: 10.1016/j.ahj.2013.10.020. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24439972.	Protokół z opisem badania, brak wyników. Zidentyfikowano publikacje [Webster 2018] z wynikami badania, w protokole podano, że pacjenci będą stosować jedną tabletkę zawierającą trzy substancje: telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd. W opisie wyników badania pacjenci stosowali inne połączenie, tj. jedną tabletkę zawierającą telmisartan/amlodypinę/chlortalidon.
Sung 2017	Sung KC, Oh YS, Cha DH, Hong SJ, Won KH, Yoo KD, Rha SW, Ahn YK, Ahn JC, Jang JY, Hong TJ, Cho SK, Park SH, Hyon MS, Nam CW, Chae IH, Yoo BS, Song JM, Jeong JO, Yoon YW, Kim BS, Yang TH, Cho DK, Kim SH, Choi YJ, Ahn JH, Jeon DW, Kim HS. Efficacy and Tolerability of Telmisartan/Amlodipine + Hydrochlorothiazide Versus Telmisartan/Amlodipine Combination Therapy for Essential Hypertension Uncontrolled With Telmisartan/Amlodipine: The Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind TAHYTI Study. <i>Clin Ther.</i> 2018 Jan;40(1):50-63.e3. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.11.006. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29248384.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego (badanie dla komparatora). Brak wspólnego komparatora, nie zidentyfikowano badań dla wnioskowanej interwencji vs terapia za pomocą dwuskładnikowej tabletki telmisartan/amlodypina.
Wang 2011	Wang W, Ma L, Zhang Y, Deng Q, Liu M, Liu L. The combination of amlodipine and angiotensin receptor blocker or diuretics in high-risk hypertensive patients: rationale, design and baseline characteristics. <i>J Hum Hypertens.</i> 2011 Apr;25(4):271-7. doi: 10.1038/jhh.2010.45. Epub 2010 May 6. PMID: 20445570; PMCID: PMC3061000.	Protokół z opisem badania, w którym uwzględniono niewłaściwą interwencję/niewłaściwy komparator. W badaniu uwzględniono jedynie terapię za pomocą dwóch tabletek, w skład których wchodziły następujące substancje, tj.: amlodypina + hydrochlorotiazyd/amiloryd i telmisartan + amlodypina.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 36. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ageev 2022	Ageev F, Smirnova. Clinical Efficacy and Tolerability of Antihypertensive Therapy with Single Pill Combinations of Telmisartan in Patients with Arterial Hypertension in Clinical Practice According to the ON TIME Observational Study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2022;18(6):638-647. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-01.	W badaniu nie uwzględniono pacjentów, którzy stosowaliby wnioskowaną interwencję. Publikacja w języku rosyjskim.
Angeloni 2014	Angeloni E, Vitaterna A, Lombardo P, Pirelli M, Refice S. Single-pill combination therapy in the initial treatment of marked hypertension: a propensity-matched analysis. Clin Exp Hypertens. 2015;37(5):404-10. doi: 10.3109/10641963.2014.987395. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25496379.	W badaniu nie uwzględniono żadnych pacjentów, którzy stosowaliby wnioskowaną interwencję.
Kaur 2022	Kaur P, Kunwar A, Sharma M. The India Hypertension Control Initiative-early outcomes in 26 districts across five states of India, 2018-2020. J Hum Hypertens 37, 560-567 (2023). https://doi.org/10.1038/s41371-022-00742-5 .	W badaniu nie uwzględniono żadnych pacjentów, którzy stosowaliby wnioskowaną interwencję.
Ostroumova 2020	Ostroumova O, Kochetkov A, Ageev F, Anikin G, Akhmetzyanova E, Bezuglova E, Bekoeva A, Borovkova N, Vinogradova N, Gorbunova E, Goryacheva A, Zhugrova E, Kislyak O, Klyashev S, Kuzmin V, Lipchenko A, Matyushin G, Mikhailova E, Nevzorova V, Obrezan A, Petrichko T, Petrova M, Reider T, Repin A, Sadovoy V, Sanina N, Skripchenko A, Stryuk R, Faiyance I, Khaisheva L, Khasanov N, Khokhlov R, Tsareva E, Cherkashina A, Shaposhnik I, Shelestova I, Shepel R, Shikh E, Yakhontov D. The Effects of Telmisartan and Its Combinations on Office Blood Pressure: Results of Prospective Observational Study TAINA. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2020;16(2):175-190. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-07.	W badaniu nie uwzględniono pacjentów, którzy stosowaliby wnioskowaną interwencję. Publikacja w języku rosyjskim.
Ram 2022	Venkata S, Jamshed Dalal, Dhiman Kahali, Padinhare P Mohanan, Mrinal Kanti Das, Santanu Guha, Tiny Nair, Calambur Narasimhan, Devanu Ghosh Roy, Jabir Abdullakutty, Soumitra Ray, Mahesh Fulwani, Jagdish Chander Mohan, Rajeev Gupta, Mahesh Abhyankar, Santosh Revankar. Management of American Heart Association/American College of Cardiology-Defined Stage 2 Hypertension by Cardiologists in India. The American Journal of Cardiology. Volume 167, 2022; pages 62-67. ISSN 0002-9149. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.11.044 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914921011966 .	Brak wyników dla pacjentów stosujący wnioskowaną interwencję.

Opracowania wtórne

Tab. 37. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Alodhayani 2019	Alodhayani A, Alkushail A, Alhantoushi M, Alsaad S, Almigbal T, Alotaibi K, Batais M, Altheaby A, Al Dalbhi S, Alghamdi Y. Efficacy of treatment methods for uncontrolled hypertension and its effects on atrial fibrillation: A systematic narrative review. Int J Health Sci (Qassim). 2019 Nov-Dec;13(6):39-46. PMID: 31745397; PMCID: PMC6852498.	W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję.
An 2020	An J, Derington C, Luong T, Olson K, King J, Bress A, Jackevicius C. Fixed-Dose Combination Medications for Treating Hypertension: A Review of Effectiveness, Safety, and Challenges. Curr Hypertens Rep. 2020 Oct 14;22(11):95. doi: 10.1007/s11906-020-01109-2. PMID: 33052522.	Przeegląd niesystematyczny, brak opisu metodyki (m.in. informacji o przejrzanych bazach danych). W przeglądzie nie uwzględniono badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję.
Arhens 2010	Ahrens K, Bramlage P. Importance of a fixed combination of telmisartan and amlodipine for the treatment of hypertension. Drugs Today (Barc). 2010 May;46(5):339-50. doi: 10.1358/dot.2010.46.5.1469896. PMID: 20517535.	W przeglądzie nie uwzględniono badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję. Brak dostępu do pełnego tekstu.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Dusing 2017	Dusing R, Waeber B, Destro M, Santos Maia C, Brunel P. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence. <i>J Hum Hypertens</i> . 2017 Aug;31(8):501-510. doi: 10.1038/jhh.2017.5. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28230062.	Brak opisu metodyki (m.in. informacji o przejrzanych bazach danych). W publikacji Dusing 2017 opisano badanie Maladkar 2012, które zostało wykluczone z niniejszej analizy z powodu niewłaściwej populacji.
Kizilirmak 2013	Kizilirmak P, Berktaş M, Uresin Y, Yıldız O. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. Publisher: Wiley Periodicals Inc; PMID: 23458592; ISSN: 1751-7176; <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i> ; <i>Journal of clinical hypertension</i> . 2013 Mar; Vol. 15 (3), pp. 193-200.	W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję i komparator.
Kjeldsen 2013	Kjeldsen S, Mancia G, Schmieder R, Mattheus M, Unger T. An update on telmisartan/hydrochlorothiazide combinations for the management of hypertensive patients with additional cardiovascular risk factors. <i>Expert Rev Cardiovasc Ther</i> . 2013 Jun;11(6):673-82. doi: 10.1586/erc.13.63. PMID: 23750676.	Przegląd niesystematyczny, brak opisu metodyki (m.in. informacji o przejrzanych bazach danych). W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję.
Lacourciere 2002	Lacourciere Y. A new fixed-dose combination for added blood pressure control: telmisartan plus hydrochlorothiazide. <i>J Int Med Res</i> . 2002 Jul-Aug;30(4):366-79. doi: 10.1177/147323000203000402. PMID: 12235918.	Przegląd niesystematyczny, brak opisu metodyki (m.in. informacji o przejrzanych bazach danych). W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję.
Mallat 2012	Mallat SG. What is a preferred angiotensin II receptor blocker-based combination therapy for blood pressure control in hypertensive patients with diabetic and non-diabetic renal impairment? <i>Cardiovasc Diabetol</i> . 2012 Apr 10;11:32. doi: 10.1186/1475-2840-11-32. PMID: 22490507; PMCID: PMC3351968.	Przegląd niesystematyczny, brak opisu metodyki (m.in. informacji o przejrzanych bazach danych). W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję.
Mallat 2013	Mallat S, Itani H, Tanius B. Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension. <i>Integr Blood Press Control</i> . 2013 Jun 17;6:69-78. doi: 10.2147/IBPC.S33985. PMID: 23837009; PMCID: PMC3699293.	Przegląd niesystematyczny, brak opisu metodyki (m.in. informacji o przejrzanych bazach danych). W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję.
Schmieder 2004	Schmieder RE. Telmisartan/hydrochlorothiazide combination therapy in the treatment of essential hypertension. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2004 Nov;5(11):2303-10. doi: 10.1517/14656566.5.11.2303. PMID: 15500377.	Przegląd niesystematyczny, brak opisu metodyki (m.in. informacji o przejrzanych bazach danych) – opinia eksperta. W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję.
Segura 2013	Segura J, Ruilope L. A review of the benefits of early treatment initiation with single-pill combinations of telmisartan with amlodipine or hydrochlorothiazide. <i>Vasc Health Risk Manag</i> . 2013;9:521-8. doi: 10.2147/VHRM.S48291. Epub 2013 Sep 16. PMID: 24082785; PMCID: PMC3785401.	Przegląd niesystematyczny, brak opisu metodyki (m.in. informacji o przejrzanych bazach danych). W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję. Niewłaściwa populacja.
Sharpe 2001	Sharpe M, Jarvis B, Goa K. Telmisartan: a review of its use in hypertension. <i>Drugs</i> . 2001;61(10):1501-29. doi: 10.2165/00003495-200161100-00009. PMID: 11558835.	W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Taniyama 2018	Taniyama RM. Are diuretic additives fit for uncontrolled hypertensive patients receiving telmisartan and amlodipine treatment?. <i>Hypertens Res</i> 40, 346-347 (2017). https://doi.org/10.1038/hr.2016.154	Przegląd niesystematyczny, brak opisu metodyki (m.in. informacji o przejrzanych bazach danych) – komentarz. W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję.
Wu 2024	Wu C, Zhao P, Xu P, Wan C, Singh S, Varthya SB, Luo SH. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2024 Feb 14;2(2):CD004184. doi: 10.1002/14651858.CD004184.pub3. PMID: 38353289; PMCID: PMC10865448.	W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję.
Xie 2023	Xie M, Tang T, Liang H. Efficacy of single-pill combination in uncontrolled essential hypertension: A systematic review and network meta-analysis. <i>Clin Cardiol.</i> 2023 Aug;46(8):886-898. doi: 10.1002/clc.24082. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37432701; PMCID: PMC10436803.	W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję.
Zhong 2021	Zhong X, Dong Y, Xu W, Huang Y, Wang H, Zhang T, Sun L, Tan L, Dong Q, Yu. Role of Blood Pressure Management in Stroke Prevention: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of 93 Randomized Controlled Trials. <i>J Stroke.</i> 2021 Jan;23(1):1-11. doi: 10.5853/jos.2020.02698. Epub 2021 Jan 31. PMID: 33600699; PMCID: PMC7900391.	W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań, w których oceniano wnioskowaną interwencję.

SPC – połączenie substancji czynnych w jednej tabletkie (ang. *single pill combination*).

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 38. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT02129192 (Badanie Furihata 2016)	Bioequivalence Study of Telmisartan Between Telmisartan 80 mg/Amlodipine 5 mg/ Hydrochlorothiazide 12.5 mg (T80/A5/H12.5 mg) Fixed-dose Combination (FDC) Tablet and T80/H12.5 mg Tab and A5 mg (Encap A2.5 mg Tab x2) Concomitant Use.	T80/A5/H12,5 jedna tabletką	T80/H12,5 jedna tabletką + A5	Dostępne	Brak	Zakończone
NCT03021265	To Evaluate Real-world Safety, Effectiveness and Appropriate Use of Micatrio® Combination Tablets Treatment in Patients With Hypertension.	T80/A5/H12,5 jedna tabletką	Brak	Dostępne	Brak	Zakończone

A – amlodypina; H – hydrochlorotiazyd; T – telmisartan.

clinicaltrialsregister.eu

Nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających założone kryteria włączenia i wykluczenia.

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

Tab. 39. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach oceniających biorównoważność.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Furihata 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Zdrowi mężczyźni w wieku ≥ 20 lat i ≤ 35 lat; • Masa ciała: ≥ 50 kg i ≤ 80 kg; • BMI: ≥ 18 kg/m² i ≤ 25 kg/m²; • Bez istotnych klinicznie wyników i powikłań – ocena na podstawie wywiadu lekarskiego, w tym badania fizykalnego, oceny parametrów życiowych (ciśnienie krwi, tętno, temperatura ciała), wyniku EKG w układzie 12 - odprowadzeniowym, wyników badań laboratoryjnych; • Podpisana i opatrzona datą pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wszelkie wyniki badania lekarskiego (w tym ciśnienia tętniczego, tętna i EKG) odbiegające od normy i mające znaczenie kliniczne.
████	<ul style="list-style-type: none"> • ██████████ 	████████████████████

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); EKG – elektrokardiografia.

Tab. 40. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badania oceniające biorównoważność, porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator		
Gorain 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni w wieku od 18 do 45 lat; • Zdrowi fizycznie i psychicznie – ocena na podstawie wyników badania fizykalnego oraz badań laboratoryjnych; • Prawidłowe EKG, ciśnienie krwi i tętno; • BMI: ≥ 18 kg/m² i ≤ 25 kg/m²; 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Lee 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Podpisana pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. • Zdrowi mężczyźni w wieku 19-50 lat; • Waga >55 kg i BMI >17,5 (30,5 mg/m²); • Pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Choroby sercowo-naczyniowe, choroby płuc, endogenne choroby żołądkowo-jelitowe lub choroby hematologiczne; • Kliniczne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub EKG; • Nadwrażliwość na którykolwiek składnik ocenianych produktów (telmisartan, amlodypina lub hydrochlorotiazyd) lub przyjmowanie którejkolwiek z wyżej wymienionych substancji w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem badania; • Ciśnienie krwi niższe niż 100/60 lub wyższe niż 150/100.
Pozostałe badania uwzględnione w ramach poszerzonej analizy		
Balraj 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni z nadciśnieniem tętniczym w wieku 45-70 lat na podwójnej terapii lekowej; • Ciśnienie krwi SBP ≥ 160 mmHg i DBP ≥ 100 mmHg; • Świadoma zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze schorzeniami: znane lub podejrzewane wtórne nadciśnienie tętnicze, historia astmy lub dławicy piersiowej, pacjentki w ciąży lub chcące zajść w ciążę oraz te, które były w ciąży lub chciały zajść w ciążę, pacjenci ze znaną nadwrażliwością na którykolwiek z ocenianych składników.
Hiremath 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (SBP 140-179 mmHg, DBP 90-109 mmHg) w wieku 18-65 lat; • Pacjenci bez choroby wieńcowej; • Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> ○ nadciśnieniem tętniczym w stadium 2 (SBP ≥ 180 mmHg i DBP ≥ 110 mmHg); ○ z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (SBP ≥ 140 mmHg i DBP ≥ 90 mmHg) stosujący monoterapię lub terapię skojarzoną w dawkach silniejszych niż skojarzenie T40/HCTZ12,5; ○ z niekontrolowaną cukrzycą (HbA1c ≥ 9%);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> ○ z istotną chorobą sercowo-naczyniową, naczyniowo-mózgową, nerek lub wątroby; ○ retinopatią złośliwą lub elektrolitową retinopatią lub zaburzeniami równowagi elektrolitowej.
Maładkar 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety lub mężczyźni z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w wieku 18-60 lat; • Świadoma zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży, karmiące piersią; • Wtórne nadciśnienie tętnicze; • Niekontrolowana cukrzyca.
Abhichandani 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni z nadciśnieniem tętniczym w wieku ≥ 35 lat; • Ciśnienie krwi SBP ≥ 160 mmHg i DBP ≥ 100 mmHg; • Świadoma zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z podejrzaną historią nadwrażliwości na którykolwiek z leków wchodzących w skład ustalonej kombinacji dawek; • Encefalopatia wątrobowa; • Niewydolność wątroby lub nerek; • Cięża lub karmienie piersią; • Choroba wieńcowa w wywiadzie, zastoinowa niewydolność serca lub niedawny ostry incydent sercowo-naczyniowy (w ciągu ostatnich 3 miesięcy) lub udar (w ciągu ostatnich 6 miesięcy).

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *systolic blood pressure*); DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *diastolic blood pressure*); HbA1c – hemoglobina glikowana; T – telmisartan; HCTZ – hydrochlorotiazyd.

Badanie	Grupa badana	Wiek Średnia (SD) [lata]	Płeć: mężczyźni n (%)	BMI Średnia (SD) [kg/m ²]	Wzrost Średnia (SD) [cm]	Waga Średnia (SD) [kg]	Używanie alkoholu: tak n (%)	Palenie: tak n (%)	Używanie kofeiny: tak n (%)
---------	--------------	--------------------------------	-----------------------------	------------------------------------------------	--------------------------------	------------------------------	---------------------------------------	--------------------------	--------------------------------------

* Dane przedstawione w tabeli powyżej przyjęto zgodnie z informacjami opublikowanymi na *clinicaltrials*: NCT02129192 (porównanie vs T/H + A).

Tab. 42. Wyjściowe dane demograficzne – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach poszerzonej analizy, porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator.

Badanie	Grupa badana	Wiek Średnia (SD) [lata]	Płeć: mężczyźni n (%)	BMI Średnia (SD) [kg/m ²]	Wzrost Średnia (SD) [cm]	Waga Średnia (SD) [kg]	Używanie alkoholu: tak n (%)	Palenie: tak n (%)	Używanie kofeiny: tak n (%)
Furhata 2016	Produkt oceniany (T): T80 mg/A5 mg/H12,5 mg; Produkt referencyjny (R): T80 mg/A5 mg + H12,5 mg Dwie grupy z następującymi sekwencjami leczenia: TRRT i RTTR, w każdej grupie: N=36 N=72	26,7 (4,8)*	72 (100%)	-	-	-	-	-	-
Gorain 2013	Wszyscy pacjenci otrzymali jedną dawkę T80 mg/A10 mg/H25 mg i jedną dawkę T80 mg + A10 mg + H25 mg N=24	24,29 (2,85)	24 (100%)	22,72 (0,76)	169,25 (4,18)	65,17 (4,18)	-	-	-

Badanie	Grupa badana	Wiek Średnia (SD) [lata]	Płeć: mężczyźni n (%)	BMI Średnia (SD) [kg/m ²]	Wzrost Średnia (SD) [cm]	Waga Średnia (SD) [kg]	Używanie alkoholu: tak n (%)	Palenie: tak n (%)	Używanie kofeiny: tak n (%)
Lee 2017	Produkt oceniany (T): T80 mg/A10 mg/H25 mg; Produkt referencyjny (R): T80 mg/A10 mg** + H25 mg Dwie grupy z następującymi sekwencjami leczenia: TR i RT, w każdej grupie: N=20 N=40	24,25	40 (100%)	23,71	175,14	72,94	31 (77,5%)	16 (40%)	24 (60%)

A – amlodypina; H – hydrochlorotiazyd; T – telmisartan.

* Dane przedstawione w tabeli powyżej przyjęto zgodnie z informacjami opublikowanymi na *clinicaltrials*: NCT02121535 (porównanie vs T/A + H); ** Pacjenci dostawali dwie tabletki zawierające telmisartan/amlodypinę w dawce 40 mg/5 mg.

Tab. 43. Wyjściowe dane demograficzne – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Badanie	Grupa badana	Wiek Średnia (SD) [lata]	Płeć: mężczyźni n (%)	Płeć: kobiety (n)	SBP Średnia (SD) [mmHg]	DBP Średnia (SD) [mmHg]
Balraj 2015	Pacjenci byli poddani potrójnej terapii lekowej: T40 mg/A5 mg/H12,5 mg N=30	45-70*	18 (60%)	12 (40%)	157,3 (8,68)	100,0 (6,43)
Hiremath 2018	Pacjenci byli poddani potrójnej terapii lekowej: T20-40/A2,5-5/H6,25-12,5	49,46 (9,20)	140 (55%)	116 (45%)	-	-

Badanie	Grupa badana	Wiek Średnia (SD) [lata]	Płeć: mężczyźni n (%)	Płeć: kobiety (n)	SBP Średnia (SD) [mmHg]	DBP Średnia (SD) [mmHg]
	N=512					
Maładkar 2012	Pacjenci byli poddani potrójnej terapii lekowej: T40/A5/H12,5 N=220	-	-	-	-	-
Abhichandani 2014	Pacjenci byli poddani potrójnej terapii lekowej: T40 mg/A5 mg/H12,5 mg N=60	≥ 35 lat	32 (53%)	28 (47%)	158 (11,2)	107 (6,21)

A – amlodypina; DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *diastolic blood pressure*); H – hydrochlorotiazyd; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *systolic blood pressure*); T – telmisartan.

* Wiek podany w formie zakresu.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 44. Przyczyny nieukończenia badania – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie farmakokinetycznej [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]		
							Wycofanie zgody	Działania niepożądane	Jednocześnie stosowane leki
Furihata 2016 Porównanie T80 mg/A5 mg/H12,5 mg vs T80 mg/H12,5 mg + A5 mg	Sekwencja 1: TRRTT	36	36	36	36*	0	-	-	-
	Sekwencja 2: RTTR	36	36	35	36*	1	1 (100%)	-	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

A – amlodypina; H – hydrochlorotiazyd; RT – produkt referencyjny/produkt oceniany; T – telmisartan; TR – produkt oceniany/produkt referencyjny.

* W przypadku ramienia badanego leku w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 71 pacjentów, w przypadku ramienia referencyjnego 72.

** Jeden uczestnik nie zgłosił się w dniu podania leku w okresie II i w związku z tym uznano, że przerwał udział w badaniu z własnej woli. Drugi uczestnik został wycofany z powodu niezgodności z protokołem w okresie II (uzyskał pozytywny wynik podczas testu oddechowego na spożycie alkoholu w dniu badania).

Tab. 45. Przyczyny nieukończenia badania – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach poszerzonej analizy, porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator.

Akronim badania Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie farmakokinetycznej [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]		
							Wycofanie zgody	Działania niepożądane	Jednocześnie stosowane leki
Furihata 2016 Porównanie T80 mg/A 5 mg/H12,5 mg vs T80 mg/A 5 mg + H12,5 mg	Sekwencja 1: TRRT	36	36	36	36	0	-	-	-
	Sekwencja 2: RTTR	36	36	35	36	1	1 (100%)	-	-
Gorain 2013 Porównanie T80 mg/A10 mg/H25 mg vs T80 mg + A10 mg + H25 mg	Wszyscy pacjenci otrzymali lek badany i lek referencyjny	24	24	24	24	0	-	-	-
Lee 2017 Porównanie T80 mg/A10 mg/H25 mg vs T80 mg/A10 mg + H25 mg	Sekwencja 1: TR	20	20	16	20	4	4 (100%)	-	-
	Sekwencja 2: RT	20	20	16	20	4	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)

A – amlodypina; H – hydrochlorotiazyd; RT – produkt referencyjny/produkt oceniany; T – telmisartan; TR – produkt oceniany/produkt referencyjny.

Tab. 46. Przyczyny nieukończenia badania – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Akronim badania Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]			
							Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Utrata z obserwacji	Inne
Balraj 2015	T40/A5/H12,5	30	30	30	30	0	-	-	-	-
Hiremath 2018	T20-40/A2,-5/H6,25-12,5	256	256	256	256	23	1 (4%)	2 (9%)	18 (78%)	3* (13%)
Maladkar 2012	T40/A5/H12,5	110	110	106	106	4	-	-	-	4** (100%)
Abhichandani 2014	T40/A5/H12,5	60	60	60	60	0	-	-	-	-

A – amlodypina; H – hydrochlorotiazyd; T – telmisartan.

* Jeden pacjent odmówił leczenia i nie powrócił na obserwację, co stanowiło powód przerwania leczenia (pacjent zrezygnował po 2 wizycie); ** 4 pacjentów uznano za osoby, które utraciły możliwość kontynuowania leczenia bez podania przyczyny.

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 47. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Punkt końcowy	Komentarz
Punkty końcowe z zakresu oceny biorównoważności	
C_{max}	Maksymalne stężenie leku [ng/ml]
AUC_{0-t}/AUC_{0-tz}	Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu [ng*h/ml]
AUC_{0-72}	Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 h
$AUC_{0-\infty}/AUC_{0-infinity}$	pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 z ekstrapolacją do nieskończoności [ng*h/ml]
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi

Tab. 48. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach poszerzonej analizy, porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator.

Punkt końcowy	Komentarz
Punkty końcowe z zakresu oceny biorównoważności	
C_{max}	Maksymalne stężenie leku [ng/ml]
$AUC_{0-t}/AUC_{last}/AUC_{0-tz}$	Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu [ng*h/ml]
$AUC_{0-\infty}/AUC_{0-infinity}/AUC_{inf}$	pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 z ekstrapolacją do nieskończoności [ng*h/ml]
Dodatkowe parametry farmakokinetyczne	
T_{max}	Czas w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku [h]
$T_{1/2}$	Okres półtrwania leku w osoczu/krwii pełnej w fazie eliminacji [h]
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi

Tab. 49. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność	
Zmiana SBP w stosunku do wartości wyjściowych	<p>Skurczowe ciśnienie krwi jest najwyższą wartością i odnosi się do ciśnienia odczuwanego przez tętnice podczas bicia serca. Skurczowe ciśnienie krwi uznaje się za prawidłowe, gdy odczyt wynosi poniżej 120 mmHg, gdy osoba siedzi spokojnie w spoczynku.</p> <p>W badaniu Maladkar 2012 zmianę SBP mierzono w 12. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowej.</p> <p>W badaniu Abhichandani 2014 zmianę SBP mierzono w 15., 30., 60. i 120. dniu leczenia względem wartości wyjściowej.</p> <p>W badaniu Balraj 2015 zmianę SBP mierzono w 30., 60. i 120. dniu leczenia względem wartości wyjściowej.</p> <p>W badaniu Hiremath 2018 zmianę SBP mierzono w 8. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowej.</p>
Zmiana DBP w stosunku do wartości wyjściowych	<p>Rozkurczowe ciśnienie krwi jest najniższą wartością i odnosi się do ciśnienia w tętnicach, gdy serce odpoczywa między uderzeniami serca. Normalne rozkurczowe ciśnienie krwi podczas spokojnego odpoczynku wynosi poniżej 80 mmHg.</p> <p>W badaniu Balraj 2015 zmianę DBP mierzono w 30., 60. i 120. dniu leczenia względem wartości wyjściowej.</p> <p>W badaniu Hiremath 2018 zmianę DBP mierzono w 8. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowej.</p> <p>W badaniu Maladkar 2012 zmianę DBP mierzono w 12. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowej.</p> <p>W badaniu Abhichandani 2014 zmianę DBP mierzono w 15., 30., 60. i 120. dniu leczenia względem wartości wyjściowej.</p>
Ocena wartości SBP i DBP w danym dniu	<p>W badaniu Balraj 2015 SBP i DBP oceniano na początku badania i w 30., 60. i 120. dniu leczenia.</p> <p>W badaniu Maladkar 2012 SBP i DBP oceniano na początku badania 12. tygodniu leczenia.</p> <p>W badaniu Abhichandani 2014 SBP i DBP oceniano na początku leczenia oraz w kolejnym 15., 30., 60. i 120. dniu leczenia.</p>
Normalizacja ciśnienia tętniczego po 4. i 8. tygodniu leczenia u pacjentów bez cukrzycy	<p>Normalizację ciśnienia tętniczego zdefiniowano jako skurczowe ciśnienie tętnicze ≤ 139 mmHg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≤ 89 mmHg. Punkt końcowy oceniany w badaniu Hiremath 2018.</p>
Normalizacja ciśnienia tętniczego po 4. i 8. tygodniu leczenia u pacjentów z cukrzycą	<p>Normalizację ciśnienia tętniczego zdefiniowano jako skurczowe ciśnienie tętnicze ≤ 129 mmHg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≤ 79 mmHg. Punkt końcowy oceniany w badaniu Hiremath 2018.</p>
Odpowiedź na leczenie u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy	<p>Różnicę we wskaźnikach odpowiedzi na leczenie oceniano na koniec 8. tygodnia. Dla SBP były to wartości: SBP < 140 mmHg u osób bez cukrzycy i < 130 mmHg u osób z cukrzycą lub zmiana SBP w stosunku do wartości wyjściowej ≥ 15 mmHg. Dla DBP wartości wynosiły: DBP < 90 mmHg u osób bez cukrzycy i < 80 mmHg u osób z cukrzycą lub zmiana DBP w stosunku do wartości wyjściowej ≥ 10 mmHg. Punkt końcowy oceniany w badaniu Hiremath 2018.</p>

Punkt końcowy	Komentarz
Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe ciśnienie tętnicze	<p>Zgodnie z zaleceniami JNC VIII (<i>Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i>) docelowa wartość dla pacjentów >60 lat wynosi 150/90 mmHg i 140/90 mmHg dla pacjentów w wieku <60 lat. Punkt końcowy oceniany w badaniu Balraj 2015.</p> <p>Zgodnie z zaleceniami JNC VII (<i>Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i>) docelowa wartość u pacjentów w grupie z nadciśnieniem tętniczym oraz z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią wynosi 140/90 mmHg; u pacjentów w grupie z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą wynosi 130/80 mmHg. Punkt końcowy oceniany w badaniu Abhichandani 2014.</p>
Jakość życia	
QOL	<p>W badaniu Maladkar 2012 QOL oceniano za pomocą kwestionariusza opartego na typowych problemach związanych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Oceny dokonywał badacz i pacjent. Skuteczność terapii określono jako: niezadowalającą, zadowalającą, dobrą, bardzo dobrą.</p> <p>W badaniu Balraj 2015 przedstawiono wyniki globalnej oceny skuteczności i tolerancji. Ocena skuteczności była rozpatrywana w trzech stopniach: doskonała, dobra i słaba. Słaba była dla tych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie zmieniło się w stosunku do wartości wyjściowej, dobra gdy ciśnienie tętnicze zmniejszyło się o 15% w stosunku do wartości wyjściowej i doskonała dla tych, którzy osiągnęli docelowy poziom ciśnienia tętniczego określony przez JNC VIII.</p> <p>W badaniu Hiremath 2018 zawarto wyniki globalnej oceny skuteczności przez lekarza. Brak szczegółowej definicji.</p> <p>W badaniu Abhichandani 2014 przedstawiono wyniki ogólnej skuteczności i tolerancji, która została oceniona na podstawie zadowolenia badaczy. Ocena skuteczności była rozpatrywana w trzech stopniach: doskonała, dobra i słaba. Słaba była dla tych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie zmieniło się w stosunku do wartości wyjściowej, dobra gdy ciśnienie tętnicze zmniejszyło się o 15% w stosunku do wartości wyjściowej, a doskonała dla tych, którzy osiągnęli docelowy poziom ciśnienia tętniczego określony przez JNC VII.</p>
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi

DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); JNC – *Joint National Committee*; QOL – jakość życia (ang. *quality of life*); SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*).

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 50. Metodyka badań – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Badanie	Furihata 2016	
Metoda badania	Randomizowane, otwarte badanie skrzyżowane (ang. <i>crossover</i>).	
Typ badania	Równoległe	
Lokalizacja ośrodków	Jeden ośrodek w Japonii	
Liczebność populacji (randomizowani)/analiza skut./analiza bezp.)	72/71/72 (w przypadku ramienia badanego leku w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 71 pacjentów)	
Czas obserwacji	W przypadku porównania z T/H + A w badaniu uwzględniono 5 okresów (jeden dodatkowy okres uwzględniono w celu oceny wpływu pożywienia na biodostępność badanego leku – brak wyników). Pacjentów podzielono na dwie grupy, każda po N=36. Porównanie z T/H + A dwie grupy z następującymi sekwencjami: TRRTT i RTTR, gdzie T oznacza podanie leku badanego, a R leku referencyjnego. Przerwa między okresami wynosiła minimum 14 dni.	
Populacja	Zdrowi ochotnicy	
Porównywane interwencje	Badany lek (jedna tabletką zawierająca trzy substancje): Telmisartan 80 mg/Amlodypina 5 mg/Hydrochlorotiazyd 12,5 mg. Lek referencyjny (dwie tabletki zawierające trzy substancje): Telmisartan 80 mg/ Hydrochlorotiazyd 12,5 mg + Amlodypina 5 mg	
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	
Metody statystyczne	Tak	
Uzasadnienie liczebności próby	Nie	
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę <i>Boehringer Ingelheim</i> .	
Analiza ITT	Tak	
Hipoteza	<i>Non-Inferiority/Equivalence</i>	

A – amlodypina; H – hydrochlorotiazyd; T – telmisartan.

Tab. 51. Metodyka badań – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach poszerzonej analizy, porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator.

Badanie	Furihata 2016	Gorain 2013	Lee 2017
Metoda badania	Randomizowane, otwarte badanie skrzyżowane (ang. <i>crossover</i>).	Randomizowane, otwarte badanie skrzyżowane (ang. <i>crossover</i>).	Randomizowane, otwarte badanie skrzyżowane (ang. <i>crossover</i>).
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	Jeden ośrodek w Japonii	Jeden ośrodek w Indiach	Brak informacji, najprawdopodobniej jeden ośrodek w Korei

Badanie	Furihata 2016	Gorain 2013	Lee 2017
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	72/71/72 (w przypadku ramienia badanego leku w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 71 pacjentów)	24/24/24	40/32/40
Czas obserwacji	W przypadku porównania z T/A + H uwzględniono 4 okresy. Pacjentów podzielono na dwie grupy, każda po N=36. Porównanie z T/A + H dwie grupy z następującymi sekwencjami: TRRT i RTTR, gdzie T oznacza podanie leku badanego, a R leku referencyjnego. Przerwa między okresami wynosiła minimum 14 dni.	W badaniu oceniano wyniki po podaniu pojedynczej dawki ocenianych preparatów. W badaniu uwzględniono dwa okresy: pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grup. Jedna grupa otrzymała na początku badany lek a druga lek referencyjny. Następnie w drugim etapie pacjenci z ramienia leku badanego otrzymali jedną dawkę leku referencyjnego, a pacjenci z ramienia leku referencyjnego jedną dawkę leku badanego. Przerwa między okresami wynosiła 21 dni.	W badaniu oceniano wyniki po podaniu pojedynczej dawki ocenianych preparatów. W badaniu uwzględniono dwa okresy: pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grup (każda grupa liczyła N=20). Jedna grupa otrzymała na początku badany lek a druga lek referencyjny. Następnie w drugim etapie pacjenci z ramienia leku badanego otrzymali jedną dawkę leku referencyjnego, a pacjenci z ramienia leku referencyjnego jedną dawkę leku badanego. Przerwa między okresami wynosiła 21 dni.
Populacja	Zdrowi ochotnicy	Zdrowi ochotnicy	Zdrowi ochotnicy
Porównywane interwencje	Badany lek (jedna tabletką zawierająca trzy substancje): Telmisartan 80 mg/Amlodypina 5 mg/Hydrochlorotiazyd 12,5 mg. Lek referencyjny (dwie tabletki zawierające trzy substancje): Telmisartan 80 mg/Amlodypina 5 mg + Hydrochlorotiazyd 12,5 mg.	Badany lek (jedna tabletką zawierająca trzy substancje): Telmisartan 80 mg/Amlodypina 10 mg/Hydrochlorotiazyd 25 mg. Lek referencyjny (trzy oddzielne tabletki): Telmisartan 80 mg + Amlodypina 10 mg + Hydrochlorotiazyd 25 mg.	Badany lek (jedna tabletką zawierająca trzy substancje): Telmisartan 80 mg/Amlodypina 10 mg/Hydrochlorotiazyd 25 mg. Lek referencyjny (dwie tabletki zawierające trzy substancje): T40/A5 + H25, tabletką zawierającą telmisartan/amlodypinę była podawana 2x, tak aby uzyskać taką samą dawkę jak w badanym leku.
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Nie	Nie	Nie
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę <i>Boehringer Ingelheim</i> .	Brak informacji. Firma <i>Akums Drugs and Pharmaceutical Ltd</i> dostarczyła za darmo badany lek.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę <i>Ildong Pharmaceutical Co Ltd</i> .
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	<i>Non-Inferiority/Equivalence</i>	<i>Non-Inferiority/Equivalence</i>	<i>Non-Inferiority/Equivalence</i>

A – amlodypina; H – hydrochlorotiazyd; T – telmisartan.

Tab. 52. Metodyka badań – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Badanie	Balraj 2015	Hiremath 2018	Maladkar 2012	Abhichandani 2014
Metoda badania	Nierandomizowane, otwarte, monocentryczne, postmarketingowe	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy	Randomizowane, zaślepione, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy z pojedynczą ślepa próbą	Nierandomizowane, otwarte, monocentryczne, postmarketingowe
Typ badania	Jednoramienne	Równoległe	Równoległe	Jednoramienne

Badanie	Balraj 2015	Hiremath 2018	Maladkar 2012	Abhichandani 2014
Lokalizacja ośrodków	1 ośrodek w Indiach	18 ośrodków w Indiach	Wiele ośrodków w Indiach	1 ośrodek w Indiach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	30/30/30	Ramię interwencji: 256/256/256	Ramię interwencji: 110/106/106	60/60/60
Czas obserwacji	Czas obserwacji wynosił 120 dni. Pacjentom podawano raz na dobę ustaloną dawkę terapii trójlekowej T40/A5/H12,5. SBP i DBP oceniano na początku badania, a następnie w 30., 60. i 120. dniu leczenia.	Czas obserwacji wynosił 8. tygodni. Terapia podawana rano raz dziennie przez okres 4. tygodni. Pacjenci, u których uzyskano normalizację w 4. tygodniu leczenia, kontynuowali leczenie niską dawką do 8. tygodnia (T20/A2,5/H6,25) Pacjenci u których nie uzyskano normalizacji w 4. tygodniu leczenia, otrzymali zwiększoną dawkę przez następne 4. tygodnie (T40/A5/H12,5).	Czas obserwacji wynosił 12. tygodni. Pacjenci zostali poproszeni o wizytę kontrolną w 1., 2., 4., 6., 8. i 10. tygodniu w celu okresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa.	Czas obserwacji wynosił 120 dni. Pacjentom podawano ustaloną dawkę terapii trójlekowej T40/A5/H12,5. SBP i DBP oceniano na początku badania, a następnie w 15., 30., 60. i 120. dniu leczenia.
Populacja	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, u których skurczowe ciśnienie krwi wynosiło ≥ 160 mmHg i rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 100 mmHg, którzy nie byli kontrolowani podczas podwójnej terapii skojarzonej telmisartanem i amlodypiną lub telmisartanem i hydrochlorotiazidem.	Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym z cukrzycą lub bez cukrzycy, bez choroby wieńcowej, wcześniej leczeni monoterapią lub inną terapią skojarzoną (w określonych dawkach równoważnych lub słabszych niż połączenie 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu).	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, u których skurczowe ciśnienie krwi wynosiło ≥ 160 mmHg i rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 100 mmHg.
Porównywane interwencje	Interwencja (jedna tabletką zawierająca trzy substancje): 40 mg telmisartanu/5 mg amlodypiny/12,5 mg hydrochlorotiazidu.	Interwencja (jedna tabletką zawierająca trzy substancje): 20-40 mg telmisartanu/2,5-5 mg amlodypiny/6,25-12,5 mg hydrochlorotiazidu.	Interwencja (jedna tabletką zawierająca trzy substancje): 40 mg telmisartanu/5 mg amlodypiny/12,5 mg hydrochlorotiazidu. Komparator (jedna tabletką składająca się z dwóch substancji): 40 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu. W ramach niniejszej analizy nie omawiano wyników dla komparatora uwzględnionego w badaniu, ponieważ nie stanowi on technologii opcjonalnej dla wnioskowanego leku.	Interwencja (jedna tabletką zawierająca trzy substancje): 40 mg telmisartanu/5 mg amlodypiny/12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Badanie	Balraj 2015	Hiremath 2018	Maładkar 2012	Abhichandani 2014
		Komparator (jedna tabletkę składająca się z dwóch substancji): 40-80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazyny. W ramach niniejszej analizy nie omawiano wyników dla komparatora uwzględnionego w badaniu, ponieważ nie stanowi on technologii opcjonalnej dla wnioskowanego leku.		
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Nie	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Nie	Nie	Nie	Nie
Udział sponsora	Brak źródeł finansowania	Brak informacji	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę <i>Aristo Pharmaceuticals Pvt Ltd.</i>	Brak informacji
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	-	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	-

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *systolic blood pressure*); DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *diastolic blood pressure*).

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań przedstawiono w rozdziale 3.4. W Tab. 53 i Tab. 55 podsumowano szczegółowe wyniki z zakresu przeprowadzonej oceny.

Tab. 53. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
Furihata 2016						
AUC _{0-tz}	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Badanie randomizowane, brak opisu sposobu randomizacji, co uniemożliwia określenie czy została	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie otwarte, zarówno pacjenci jak i osoby dostarczające oceniane produkty byli świadomi stosowanych interwencji. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Wyniki oceniano w populacji mITT (zmodyfikowana populacja ITT), tj. z pominięciem wyników dla jednego pacjenta, który wycofał swoją zgodę na udział w badaniu i nie dysponowano w jego przypadku wynikami dla wszystkich ocenianych okresów badania.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji mITT uwzględniającej praktycznie wszystkich pacjentów. Z pominięciem wyników dla jednego pacjenta, który wycofał swoją zgodę na udział w badaniu i nie dysponowano w jego przypadku wynikami dla wszystkich ocenianych okresów badania.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy nie były zaślepione na oceniane interwencje, przy czym ze względu na charakter ocenianego punktu końcowego oraz fakt, że pacjenci z obu grup stosowali lek badany i lek referencyjny (badanie typu <i>crossover</i>), brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki.	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Do badania Furihata 2016 nie dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: W przypadku dwóch domen uzyskano ocenę: pewne zastrzeżenia.
AUC _{0-infinity}	przeprowadzona poprawnie. Przy czym należy podkreślić, że badanie Furihata 2016 jest badaniem typu <i>crossover</i> , pacjenci z obu grup stosowali zarówno lek badany jak i lek referencyjny, więc poprawność wykonania randomizacji nie powinna wpłynąć na ostateczne wyniki badania.					
C _{max}						

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd

AUC_{0-t} / AUC_{0-t} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu; AUC_{0-72} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do 72 h; $AUC_{0-\infty} / AUC_{0-\infty}$ – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do nieskończoności; C_{max} – maksymalne stężenie leku; ITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*).

Tab. 54. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach poszerzonej analizy, porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
Furihata 2016						
AUC _{0-tz}	<p>Ocena: Pewne zastrzeżenia</p> <p>Wyjaśnienie: Badanie randomizowane, brak opisu sposobu randomizacji, co uniemożliwia określenie czy została przeprowadzona poprawnie. Przy czym należy podkreślić, że badanie Furihata 2016 jest badaniem typu <i>crossover</i>, pacjenci z obu grup stosowali zarówno lek badany jak i lek referencyjny, więc poprawność wykonania randomizacji nie powinna wpłynąć na ostateczne wyniki badania.</p>	<p>Ocena: Niskie ryzyko</p> <p>Wyjaśnienie: Badanie otwarte, zarówno pacjenci jak i osoby dostarczające oceniane produkty byli świadomi stosowanych interwencji. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Wyniki oceniano w populacji mITT (zmodyfikowana populacja ITT), tj. z pominięciem wyników dla jednego pacjenta, który wycofał swoją zgodę na udział w badaniu i nie dysponowano w jego przypadku wynikami dla wszystkich ocenianych okresów badania.</p>	<p>Ocena: Niskie ryzyko</p> <p>Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji mITT uwzględniającej praktycznie wszystkich pacjentów. Z pominięciem wyników dla jednego pacjenta, który wycofał swoją zgodę na udział w badaniu i nie dysponowano w jego przypadku wynikami dla wszystkich ocenianych okresów badania.</p>	<p>Ocena: Niskie ryzyko</p> <p>Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy nie były zaślepione na oceniane interwencje, przy czym ze względu na charakter ocenianego punktu końcowego oraz fakt, że pacjenci z obu grup stosowali lek badany i lek referencyjny (badanie typu <i>crossover</i>), brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki.</p>	<p>Ocena: Pewne zastrzeżenia</p> <p>Wyjaśnienie: Do badania Furihata 2016 nie dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.</p>	<p>Ocena: Pewne zastrzeżenia</p> <p>Wyjaśnienie: W przypadku dwóch domen uzyskano ocenę: pewne zastrzeżenia.</p>
AUC _{0-infinity}						
C _{max}						
Gorain 2013						
AUC _{0-t}	<p>Ocena: Pewne zastrzeżenia</p> <p>Wyjaśnienie: Badanie randomizowane, brak opisu sposobu randomizacji, co</p>	<p>Ocena: Niskie ryzyko</p> <p>Wyjaśnienie: Badanie otwarte, zarówno pacjenci jak i osoby dostarczające oceniane produkty byli świadomi</p>	<p>Ocena: Niskie ryzyko</p> <p>Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT uwzględniającej wszystkich</p>	<p>Ocena: Niskie ryzyko</p> <p>Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych</p>	<p>Ocena: Pewne zastrzeżenia</p> <p>Wyjaśnienie: Do badania Gorain 2013 nie dysponowano szczegółowym protokołem</p>	<p>Ocena: Pewne zastrzeżenia</p> <p>Wyjaśnienie: W przypadku dwóch domen uzyskano ocenę: pewne zastrzeżenia.</p>

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
AUC _{0-∞}	uniemożliwia określenie czy została przeprowadzona poprawnie. Przy czym należy podkreślić, że badanie Gorain 2013 jest badaniem typu <i>crossover</i> , pacjenci z obu grup stosowali zarówno lek badany jak i lek referencyjny, więc poprawność wykonania randomizacji nie powinna wpłynąć na ostateczne wyniki badania.	stosowanych interwencji. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Wyniki oceniano w populacji ITT.	randomizowanych pacjentów.	interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy nie były zaślepione na oceniane interwencje, przy czym ze względu na charakter ocenianego punktu końcowego oraz fakt, że pacjenci z obu grup stosowali lek badany i lek referencyjny (badanie typu <i>crossover</i>), brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki.	badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. W publikacji odwoływano się do protokołu, jednak nigdzie go nie opublikowano. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.	
C _{max}						
Lee 2017						
AUC _{last}	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Badanie randomizowane, brak opisu sposobu randomizacji, co uniemożliwia określenie czy została przeprowadzona poprawnie. Przy czym należy podkreślić, że badanie Lee 2017 jest badaniem typu <i>crossover</i> , pacjenci z obu grup stosowali zarówno lek badany jak i lek referencyjny, więc poprawność wykonania randomizacji nie powinna wpłynąć na ostateczne wyniki badania.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie otwarte, zarówno pacjenci jak i osoby dostarczające oceniane produkty byli świadomi stosowanych interwencji. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Wyniki oceniano w populacji mITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji mITT uwzględniającej wszystkich pacjentów którzy ukończyli badanie i dla których dysponowano pomiarami stężenia leku w surowicy krwi/osoczu.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy nie były zaślepione na oceniane interwencje, przy czym ze względu na charakter ocenianego punktu końcowego oraz fakt, że pacjenci z obu grup stosowali lek badany i lek referencyjny (badanie typu <i>crossover</i>), brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki.	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Do badania Lee 2017 nie dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: W przypadku dwóch domen uzyskano ocenę: pewne zastrzeżenia.
AUC _{inf}						
C _{max}						

AUC_{0-tz}/AUC_{0-t}/AUC_{last} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w osoczu; AUC_{0-inf}/AUC_{0-inf}/AUC_{0-∞} – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi, przedział czasu: od 0 do nieskończoności; C_{max} – maksymalne stężenie leku; ITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*).

Tab. 55. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
Hiremath 2018						
Normalizacja ciśnienia tętniczego po 8. tygodniu	Ocena: Wysokie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie randomizowane, brak opisu sposobu randomizacji, co uniemożliwia określenie czy została przeprowadzona poprawnie. Nie zaobserwowano znaczących różnic w wyjściowej charakterystyce pomiędzy objema ramionami leczenia.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie podwójnie zaślepienie, pacjenci byli zaślepieni na otrzymywane leczenie. Brak informacji o tym czy osoby dostarczające badane leki były zaślepienie. W badaniu nie było żadnych odstępstw od zamierzonych interwencji, interwencje podano zgodnie z protokołem. Wyniki oceniano w populacji ITT jak i mITT i PP.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki przedstawione dla wszystkich randomizowanych pacjentów.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepienie na oceniane interwencje (badanie podwójnie zaślepienie).	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Do badania Hiremath 2018 nie dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy (w publikacji odwołano się do protokołu, ale nigdzie go nie opublikowano). Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.	Ocena: Wysokie ryzyko Wyjaśnienie: W przypadku jednej domeny uzyskano ocenę: wysokie ryzyko
Maładkar 2012						
Zmiana średniego SBP oraz DBP od wartości wyjściowej do 12 tygodnia	Ocena: Wysokie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie randomizowane, zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi ICH i Deklaracją Helsińską. Brak opisu sposobu randomizacji, co uniemożliwia określenie czy została	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Badanie pojedynczo zaślepienie, brak informacji o tym, która ze stron była zaślepiena, najprawdopodobniej pacjenci. Osoby dostarczające badane leki	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Punkt ciągły, wyniki przedstawione dla 95% randomizowanych pacjentów.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy nie były zaślepienie na oceniane	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Do badania Maładkar 2012 nie dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem	Ocena: Wysokie ryzyko Wyjaśnienie: W przypadku jednej domeny uzyskano ocenę: wysokie ryzyko.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
	przeprowadzona poprawnie. Nie zaobserwowano znaczących różnic w wyjściowej charakterystyce pomiędzy obiema ramionami leczenia.	najprawdopodobniej nie były zaślepione. W badaniu nie było żadnych odstępstw od zamierzonych interwencji, interwencje podano zgodnie z protokołem. Wyniki oceniano w populacji mITT, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie, tj. pacjentów w przypadku których dysponowano pomiarami na początku i końcu badania.		interwencje, jednak ze względu na charakter ocenianego punktu, brak zaślepienia nie powinien wpłynąć na wynik oceny.	określono szczegółowy plan analizy (w publikacji odwołano się do protokołu, ale nigdzie go nie opublikowano). Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.	

ICH - (ang. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*); Deklaracja Helsińska - ; ITT – populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); mITT – populacja z wyłączeniem tych uczestników badania w populacji ITT, którzy nie otrzymali zamierzonych interwencji badawczych, mimo że zostali przypisani do interwencji (ang. *modified intent-to-treat*); PP – populacja objęta protokołem jest definiowana jako podzbiór populacji ITT, która ukończyła badanie bez żadnych poważnych naruszeń protokołu (ang. *per protocol*).

Aneks 11. Ocena jakości badań jednoramiennych

Tab. 56. Ocena jakości badań jednoramiennych w skali NICE.

Pytanie	Balraj 2015	NCT03021265	Abhichandani 2014
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Nie	Nie	Nie
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak	Tak	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Tak	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie	Nie	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	5/8	6/8	6/8

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 57. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 58. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

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

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

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa połączenia telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd w jednej tabletkie (Tolutris®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

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

Data ostatniego wyszukiwania: 05.04.2024 r.

Na wyżej wymienionych stronach nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania wnioskowanego leku telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd (Tolutris®), ani innego preparatu stanowiącego połączenie trzech substancji: telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd w jednej tabletkie.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA.	20
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA.	23
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA.	25
Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane – badania oceniające biorównoważność.	32
Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane – badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo.....	33
Rys. 6. Średnie stężenie leku w osoczu w zależności od czasu w przypadku poszczególnych analizowanych substancji – wyniki badania Gorain 2013.	43
Rys. 7. Średnie stężenie leku w osoczu w zależności od czasu w przypadku poszczególnych analizowanych substancji – wyniki badania Lee 2017.....	46

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników uzyskanych w badaniach oceniających biorównoważność – ocena biorównoważności.	8
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	10
Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	13
Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	14
Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	15
Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	26
Tab. 7. Ocena biorównoważności w badaniu Furihata 2016 – porównanie T80/A5/H12,5 vs T80/H12,5 + A5*.	37
Tab. 8. [REDACTED]	38
Tab. 9. [REDACTED]	39
Tab. 10. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Furihata 2016 – zdarzenia które wystąpiły z częstotliwością $\geq 5\%$	39
Tab. 11. Ocena biorównoważności w badaniu Furihata 2016 – porównanie T80/A5/H12,5 vs T80/A5 + H12,5.	41
Tab. 12. Ocena biorównoważności w badaniu Gorain 2013.	42
Tab. 13. Dodatkowe parametry farmakokinetyczne oceniane w badaniu Gorain 2013.	43
Tab. 14. Ocena biorównoważności w badaniu Lee 2017.	45
Tab. 15. Dodatkowe parametry farmakokinetyczne oceniane w badaniu Lee 2017.	46
Tab. 16. Ocena skuteczności w badaniu Balraj 2015.	48
Tab. 17. Ocena skuteczności w badaniu Abhichandani 2014.	49
Tab. 18. Ocena skuteczności w różnych grupach	50
Tab. 19. Ocena skuteczności w badaniu Hiremath 2018.	52
Tab. 20. Profil bezpieczeństwa w badaniu Hiremath 2018.	53
Tab. 21. Ocena skuteczności w badaniu Maladkar 2012.	54
Tab. 22. Profil bezpieczeństwa w badaniu Maladkar 2012.	55
Tab. 23. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 05.04.2024) [vigiaccess.org].	55
Tab. 24. Przyczyny nieukończenia badania NCT03021265.	57
Tab. 25. Wyniki z badania NCT03021265.	58
Tab. 26. Podsumowanie wyników uzyskanych w badaniach oceniających biorównoważność – ocena biorównoważności.	61
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 05.04.2024.	69
Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 05.04.2024.	69

Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 05.04.2024.....	70
Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących biorównoważności w bazie Embase 05.04.2024.	70
Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 05.04.2024.	70
Tab. 32. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 05.04.2024.....	71
Tab. 33. Prace włączone do przeglądu – badania pierwotne.	72
Tab. 34. Prace włączone do przeglądu – badania efektywności praktycznej.....	73
Tab. 35. Prace wykluczone z przeglądu – badania pierwotne.	74
Tab. 36. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej.....	77
Tab. 37. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.	77
Tab. 38. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	80
Tab. 39. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach oceniających biorównoważność.	81
Tab. 40. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.....	81
Tab. 41. Wyjściowe dane demograficzne – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.	84
Tab. 42. Wyjściowe dane demograficzne – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach poszerzonej analizy, porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator.	85
Tab. 43. Wyjściowe dane demograficzne – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.....	86
Tab. 44. Przyczyny nieukończenia badania – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.	88
Tab. 45. Przyczyny nieukończenia badania – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach poszerzonej analizy, porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator.	89
Tab. 46. Przyczyny nieukończenia badania – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.....	90
Tab. 47. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.	91
Tab. 48. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach poszerzonej analizy, porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator.....	91
Tab. 49. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.	92
Tab. 50. Metodyka badań – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.....	94

Tab. 51. Metodyka badań – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach poszerzonej analizy, porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator.....	94
Tab. 52. Metodyka badań – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.....	95
Tab. 53. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach analizy podstawowej.	98
Tab. 54. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego – badania oceniające biorównoważność, uwzględnione w ramach poszerzonej analizy, porównanie vs inaczej zdefiniowany komparator.....	100
Tab. 55. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.	102
Tab. 56. Ocena jakości badań jednoramiennych w skali NICE.....	104
Tab. 57. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	105
Tab. 58. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	105

- Schmieder 2023** Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, Weisser B, Blettenberg J, Gillessen A, Randerath O, Mevius A, Wilke T, Böhm M. Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients With Use of Single-Pill Combinations: Results From the START-Study. *Hypertension*. 2023 May;80(5):1127-1135. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36987918; PMCID: PMC10112936.
- Webster 2018** Webster R, Salam A, de Silva HA, Selak V, Stepien S, Rajapakse S, Amarasekara S, Amarasena N, Billot L, de Silva AP, Fernando M, Guggilla R, Jan S, Jayawardena J, Maulik PK, Mendis S, Mendis S, Munasinghe J, Naik N, Prabhakaran D, Ranasinghe G, Thom S, Tisserra N, Senaratne V, Wijekoon S, Wijeyasingam S, Rodgers A, Patel A; TRIUMPH Study Group. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Aug 14;320(6):566-579.
- Wilke 2022** Wilke T, Weisser B, Predel HG, Schmieder R, Wassmann S, Gillessen A, Blettenberg J, Maywald U, Randerath O, Mueller S, Böhm M. Effects of Single Pill Combinations Compared to Identical Multi Pill Therapy on Outcomes in Hypertension, Dyslipidemia and Secondary Cardiovascular Prevention: The START-Study. *Integr Blood Press Control*. 2022 Feb 27;15:11-21. doi: 10.2147/IBPC.S336324. PMID: 35250308; PMCID: PMC8893154.
- Ylpio 2023** Wniosek o objęcie refundacją leku Ylpio (telmisartan + indapamid) we wskazaniu: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7817-83-2022-zlc>, dostęp online: 2023.11.17.